

BEST AVAILABLE COPY

PCT/HU 2004/000032

HU 04/92

REC'D 04 NOV 2004
WIPO PCT

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

**ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY**

Ügyszám: P0303313

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 10. 09. napján 36715/03 iktatószám alatt,

Transzdermális gyógyszerkészítmény

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 10. hó 21. napján

*Szabó Richard*

A kiadmány hiteléül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



Szolgálati találmány

TRANSZDERMÁLIS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

Bejelentő: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

Feltalálók:

Dr. Erős István	Szeged, 30 %,
Pannonhalminé dr. Csóka Ildikó	Deszk, 8 %,
Soósné dr. Csányi Erzsébet	Szeged, 8 %,
Dr. Bódis Attila	Budapest, 15 %,
Francsicsné dr. Czinege Erzsébet	Budapest, 15 %,
Dr. Lapis Erzsébet	Budapest, 15 %,
Kissné dr. Csikós Emőke	Budapest, 6 %,
Illés János	Budapest, 3 %.

Bejelentés napja: 2003. 10. 09.

A találmány Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó, transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gélre vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi továbbá transzdermális gyógyszerkészítmény, amely egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

A találmány tárgyát képezi továbbá hormonpótló kezelésre szolgáló transzdermális terápiás eljárás, mely során a kezelendő felületet egy ösztrogén és egy progesztogén komponenstből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

A találmány további tárgya transzdermális gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon dekanoát, nesztoron, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

A találmány tárgyát képezik továbbá transzdermális terápiás eljárások, melyekben a kezelendő felületet egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon

dekanoát, neszton, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

A folyadékkristályos rendszereket először 1984-ben Wahlgreen, S. és munkatársai (J. Pharm. Sci., Vol 73, p.1484, 1984) ajánlották dermatológiai célra, mint hasznos, potenciális kenőcsalapanyagokat.

A folyadékkristályos és mikroemulziós rendszerek gyógyszertechnológiai felhasználásával számos szerző foglalkozott. Nürnberg, E. és munkatársai (Dtsch. Apoth. Ztg., Vol. 123, p. 1933, 1983; továbbá Pharm. Ind., Vol. 48, p. 1191, 1986; valamint Pharm. Acta Helv., Vol. 65, p. 105, 1990) tisztázták a mikroemulzió és a mikroemulziós gél fogalmát. Rámutattak arra, hogy ezek a rendszerek gyógyszertechnológiában alkalmazhatók.

Stupar, M. és munkatársai (Pharmazie, Vol. 41, p. 516, 1986) a mikroemulziók és mikroemulziós gélek jellemzését dolgozták ki a képződés fizikai kémiai hátterével, valamint reológiai vizsgálatokkal.

1989-ben Tyle, P. és munkatársai egy monografiában (Szerk.: Roshoff, M.; Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems., VCH Publishers INC., pp. 125 - 162, 1989; Liquid Crystals and Their Application in Drug Delivery) összegyűjtötték és rendszerezték a szabályozott gyógyszerleadás technológiai megoldásait. A monográfia foglalkozik a folyadékkristályos rendszerekkel; (amikor a felületaktív anyag sajátos asszociátumot képez), azok csoporthozosításával, lehetőségeivel, e rendszerek stabilitásával és alkalmazásával.

A tenzidek felületaktív vagy kapilláraktív anyagok. Egy poláris és egy apoláris részből álló szerves vegyületek. Fontos, hogy e két rész aszimmetrikusan helyezkedik el. Általában jelentősen csökkentik a víz felületi feszültségét, a gyógyszertechnológiai gyakorlatban emulgeátorként, nedvesítőszerként és szolubilizáló segédanyagként nyernek alkalmazást.

A kotenzidek olyan szerves molekulák, amelyek ugyan felületaktív hatással nem rendelkeznek, vagy felületaktivitásuk a tenzideknél jóval kisebb, de a tenzidek hatását elősegítik, és ezáltal a tenzidek mennyisége csökkenhető. A tenzidek ugyanis fiziológiailag nem közömbösek, a bőrt, nyálkahártyákat nagyobb töménységben károsíthatják.

A felületaktív anyagokból létrehozott rendszereket két- és többkomponensű rendszerekre szokás felosztani.

A kétkomponensű rendszerek egy vagy két tenzidből és oldószerből (mely általában víz) állnak. Ezeket az asszociáció foka szerint felosztják alacsony asszociáció-számú és magas asszociáció-számú rendszerekre. E kettő között helyezkednek el a folyadékkristályok.

Alacsony asszociáció-számú rendszerek a micellák, a fordított micellák, valamint a polimer micellák. Magas asszociáció-számú rendszerek a biológiai membránok és a lipoproteinek. Közepes asszociáció számú rendszerek pedig a folyadékkristályos rendszerek (Vyas, S. P. és munkatársai: Pharmazie, Vol. 52, p. 259, 1997). Rendezettségük teljesen megegyezik a kristályos szilárd anyagokban tapasztalt elrendeződéssel.

Az oldószer koncentrációjától függően változatos rendszerek keletkeznek.

Brown, G. H. és Wolken, J. J. (Liquid Crystals and Biological Structures, Academic Press, New York, 1979) ezeket a szerkezeteket az alábbiak szerint csoportosították:

0 %	víz :	kristályos elrendeződés, tömött szilárd anyag
5-22 %	víz:	lamelláris folyadékkristály
23-40 %	víz:	folyadékkristályos szerkezet, köbös kristályos elrendeződés
34-80 %	víz:	folyadékkristályos szerkezet, hexagonális elrendeződés
30-99,9 %	víz:	micelláris oldat

Többkomponensű (legalább 3, általában 4 komponensű) rendszerek a mikroemulziók és a mikroemulziós gélek. A mikroemulziók nagy hasonlóságot mutatnak, de egyben összetételük szempontjából el is térnek a folyadékkristályoktól. Összetételükben legalább három komponens szerepel: tenzid, (esetenként kotenziddel együtt), olaj és víz. Nürnberg, E. definíciója (Pharm. Acta Helv., Vol. 65, p. 105, 1990) szerint a mikroemulziók folyékony halmazállapotú, tiszta, átlátszó, izotróp, termodinamikailag stabilis rendszerek. Legalább egy tenzidet, gyakrabban két tenzid keverékét tartalmazzák és két, egymással nem elegyedő vagy csak korlátozottan elegyedő folyadékból állnak. Mikroemulziók a három összetevő komponensnek csak egy kritikus arányában léteznek.

A mikroemulziós gélek szobahőmérsékleten alaktartó, de kenhető, nagy viszkozitású és általában viszkoelasztikus tulajdonságú rendszerek. Tenzidből, kotenzidból, lipofil komponensként olajból és vízből állnak. Makroszkóposan átlátszók vagy enyhén opálosak. Optikailag izotróp rendszerek és termodinamikailag stabilis jellegűek.

Mikroemulziók és mikroemulziós gélek tenzid (esetenként kotenziddel együtt), olaj és víz adott mennyiségi arányánál spontán keletkeznek.

A képződéshez szükséges mennyiségi arányokat háromszög-diagramok segítségével lehet meghatározni, illetve ezek a diagramok mutatják, hogy a három komponens adott arányaihoz milyen rendszer és szerkezet tartozik. A háromszög egyik oldala a tenzid és kotenzid együttes koncentrációját, a másik az olajos fázis, a harmadik a vizes fázis koncentrációt jelenti. Ennek alapján kísérletileg meghatározható, hogy a három komponens milyen koncentráció tartományánál keletkezik mikroemulzió és/vagy mikroemulziós gél.

A mikroemulziós rendszerek tulajdonságai (például optikai izotrópiájuk vagy anizotrópiájuk, szerkezetük, viszkozitásuk és stabilitásuk) optikai, reológiai és termodinamikai módszerekkel vizsgálhatók.

A molekulák rendezettsége (a kristályos halmazállapothoz hasonló tulajdonság) polarizációs mikroszkóp alkalmazásával igazolható. Egy nagy nagyítású és számítógéppel összekapcsolt képalkotó mikroszkópban egy sajátos képlet („máltai kereszt”) jön létre, mint a folyadékkristályos szerkezet bizonyítéka.

A reológiai vizsgálati módszerrel pedig az összefüggő koherens szerkezet igazolható, egy viszonylag egyszerű módszerrel a folyadékkristályok megjelenése kvantitatív módon jellemzhető (Schambil, F. és munkatársai: Fette und Öle, Vol. 114, p. 295, 1988). Tudniillik, egy tenzid oldatban az oldott felületaktív anyag mennyiségének növelése során – adott koncentráció elérésekor – ugrásszerű viszkozitás növekedés következik be.

A hormonpótló kezelés (továbbiakban HPK) ösztrogén, illetve kombinált ösztrogén és progesztogén gyógyszeres kezelés a menopauza tünetegyüttes kezelésére, a kardiovaszkuláris megbetegedések és a csonttritkulás megelőzésére szolgál. A hormonpótló kezelésben használt hormonok hasonlóak a menopauza előtt termelt női hormonokkal. A menopauza idején vagy a menopauza kezdetekor alkalmazott HPK helyreállítja a női nemi hormonok – az ösztrogének és a progesztogének – élettani egyensúlyát. Ily módon, a kezelés normalizálja és a menopauza előtti szintre növeli a nemi hormonok szérumkoncentrációját, és ezáltal enyhíti a klimaktériumban fellépő szomatikus és az emocionális panaszokat. A HPK-t az ötvenes évek óta alkalmazzák a menopauza tünetegyüttes hatékony kezelésére.

A HPK alkalmazásának előnyeit menopauzában Christiansen, C. (Maturitas, Vol. 38, Suppl. 1, 2001) foglalta össze. A HPK rövid időn belül megszünteti a menopauzás tünetegyüttes korai tüneteit, a vazomotor panaszokat, a hőhullámokat és a pszichés zavarokat, valamint az ösztrogén hatás kiesése miatt létrejövő hüvelyeszárazságot, fájdalmas közösülést, a húgyutak alsó szakaszának nyálkahártyáján bekövetkező változások miatt bekövetkező gyakori, ill. sürgető vizelési ingert és más vizelési panaszokat. Ezen kívül, a HPK a menopauza utáni vizelet incontinentiát is enyhítheti.

A hormonpótlásnak a tüneti javuláson kívül többek között hosszú távon további előnyei is érvényesülnek, megelőzheti az oszteoporózis, a szív-érrendszeri betegség, az Alzheimer-kór és a vastagbélrák kialakulását, valamint javítja a menopauza utáni nők életminőségét.

A progesztogének alkalmazásának a hormonpótló kezelésben elsősorban védelmi szerepük van. Túl azon, hogy a progesztogének is hozzájárulnak bizonyos tünetek mérsékléséhez, illetve adott esetben önállóan is használatosak, mégis, használatukat elsősorban az ösztrogének káros mellékhatásai ellen való védekezés indokolja. Használatuk kötelező az ösztrogének méhnyálkahártya proliferációt okozó hatásának és a következményes méhnyálkahártya rosszindulatú daganata kockázatát növelő hatásának kivédése miatt.

A hormonpótló kezelésben a progesztogén pótlás történhet szekvenciálisan, vagy folyamatosan. Mindkét kezelési mód hatékony a méhnyálkahártya védelmében. A szekvenciális hormonpótlás, mivel a fogamzóképes korú nők szervezetében lezajló hormonszint-változásokat követi, - a menstruációs ciklusokhoz hasonlóan - vérzéssel jár. A progesztogén kezelést ciklusonként meghatározott napig, a folyamatos kombinált kezeléshez képest nagyobb dózisban adagolják. Ebben az esetben a progesztogének mellékhatásai (hányinger, emlöérzékenység, mellfeszülés, fejfájás, megvonásos vérzés) gyakrabban jelentkeznek. A folyamatosan kombinált kis dózisú progesztogénnel végzett HPK alkalmazásával kiküszöbölhetők a havi vérzések és így csökkenthetők a progesztogének okozta kellemetlen mellékhatások.

HPK céljára természetes ösztrogének (ösztradiol, ösztron, ösztron szulfát, ösztriol), valamint konjugált és ekvino-ösztrogenek használatosak; ez utóbbiak zömét szintetikusan állítják elő.

Az ösztrogének közül az ösztradiol a leghatékonyabb. Az ösztron hatáserőssége 50-70 %-kal kisebb; a három klasszikus ösztrögén közül az ösztriol a leggyengébb hatású, aktivitása az ösztradiolénak csupán 10 %-a.

Az ösztrogének hatását Ruggiero, R. J. és Likis, E. írta le (J. Midwifery Womens Health, Vol. 47, p. 130, 2002). Az ösztrogének rövid hatású, nem genomikus mechanizmusok révén, ill. késői, genomikus mechanizmusok közvetítésével érvényesülő hatásokat egyaránt kifejtenek. Feltételezik, hogy az ösztrogének elsősorban a génexpresszió szabályozásával hatnak. A hormonérzékeny szövetek (pl. női emlő, hypothalamus, hypophysis) sejtjeibe belépve intracelluláris receptorokhoz kötődnek. Az ösztrogén receptorok a nukleáris receptorok szupercsaládjába tartoznak, és a befolyásolt génekben található specifikus nukleotid szekvenciáival lépnek kölcsönhatásba. Az utóbbi fokozza a szabályozott gén transzkripcióját. Az ösztrogén hatás egyes szövetekben zömmel egy vagy néhány gén közvetlen aktiválásában (pl. fehérjék szintézisének és/vagy elválasztásának hirtelen fokozódásaként) nyilvánul meg. Az összetettebb reakciók (pl. méhnyálkahártya proliferáció, a csonttömeg gyarapodása) esetében feltételezik, hogy az ösztrogén receptor komplex, véges számú „gyors reagálású” gén transzkripcióját indítja el és az ezek termékei által elindított másodlagos események sora valósítja meg a szöveti hatást. Az ösztradiol akut, nem genomikus hatást is kifejt, ezt a plazmamembrán ösztrogén receptorai közvetítik.

HPK kezelés során a szervezetbe bejuttatott ösztradiol az endogén ösztradiol minden élettani hatását képes kiváltani. A HPK-ban alkalmazott ösztradiol fokozza a méhnyak nyákelválasztását, a méhnyálkahártya proliferációját és a méhizomzat tónusát. Megszünteti az ösztrogéniány korai tüneteit, a vazomotor panaszokat, a hőhullámokat, az éjszakai izzadást és a szívdobogás érzést (palpitációt). A HPK-ban alkalmazott ösztradiol az endogén opioid termelés fokozásával, a plazmafehérjékhez kötött triptofán leszorításával és a központi idegrendszer fokozott monoamino-oxidáz

aktivitásának csökkentésével fejti ki kedvező hatását a pszichés zavarokra. HPK-ban alkalmazott ösztradiol kezelés hat az urogenitális rendszer ösztrogén receptoraira, így az időskori hüvelygyulladást, a fájdalmas közösülést, a húgycső-elégtelenséget és a menopauza utáni vizelet incontinentiát, azaz a húgy-ivarszervek nyálkahártyájának sorvadását jelentősen csökkenti.

Az ösztrogén fontos élettani hatása, hogy gátolja a csontszövet metabolikus egységének aktiválódását. Az ösztrogén gátolja a csontépítő sejtekben képződő, a csontreszorpciót hatékonyan serkentő interleukinek (IL) szintézisét. Ezenkívül, receptor szinten gátolja az IL-6 aktivitását és késlelteti a parathormon csontreszorpciót serkentő hatását – ez utóbbi feltehetően az interleukinekre kifejtett hatásával függ össze. Az ösztrogének szisztemás hatásai az ásványi anyagok metabolizmusát is befolyásolhatják, és ezáltal elősegíthetik a kalcium háztartás egyensúlyának fenntartását. Többek között fokozzák a vesében működő, a D-vitamint aktiváló (1,25-dihidroxi D<sub>3</sub>-vitaminná átalakító) hidroxiláz enzim aktivitását.

A HPK-ban alkalmazott ösztradiol többrétű hatásmechanizmussal szünteti meg a menopauza ártalmas következményeit. Az ösztradiol beadása után perceken belül hormon-mediált értágulatot idéz elő. Hosszabb latenciával érvényesülő hatásai révén fokozhatja különféle, értágító hatású anyagokat kódoló gének expresszióját, kedvezően módosíthatja a plazma lipidprofilját és ezáltal is mérsékelheti az érelmeszesedés progresszióját. Az ösztradiol csökkenti a plazma össz-koleszterin és az LDL-frakciót („low density lipoprotein”), továbbá emeli a HDL-koleszterin („high density lipoprotein”) és különösen a HDL<sub>2</sub>-frakció szintjét. A HDL-koleszterin szint emelkedése a máj eredetű lipáz aktivitás gátlására vezethető vissza. Az LDL-

koleszterin szintjének csökkenése annak köszönhető, hogy a májban és perifériás szövetekben egyaránt fokozódik az LDL-receptorok expressziója, és emiatt megnő a koleszterin plazmából való kiválasztódása.

A perorálisan alkalmazott ösztrogének hatására emelkedhet a plazma triglycerid szintje – ennek oka a máj VLDL („very low density lipoprotein”) termelésének fokozódása. Ezenkívül, a perifériás szövetek inzulin érzékenységének fokozódása úgyszintén elősegítheti a trigliceridek képződését szénhidrátokból és szabad zsírsavakból.

Az ösztrogénpótlás hatására kedvezően változik a plazma lipidprofilja – csökken az érelmeszesedést okozó hatása. Az ösztrogének további, végeredményben kardioprotektív hatásokat is kifejtenek, többek között a véralvadásra (csökkentik az antithrombin aktivitást és/vagy a thrombocyták aggregációját), a szénhidrát anyagcserére (emelik az éhomi vércukorszintet), a vérnyomásra (fokozzák a renin szubsztrát kínálatát), vagy az értónusra (feltehetően a lokális prosztaciklin termelés fokozásával).

Nem-diabéteszes nőkben a HPK csökkenti az éhomi glukóz- és inzulin szintet. Menopauza utáni, 2-es típusú diabéteszben szenvedő nőkön az ösztrogénpótló kezelés hatására javul a szövetek inzulin-érzékenysége.

A menopauza utáni nők bőrének sorvadása a kollagén és hialuronsav tartalom csökkenésének következménye. Az ösztrogén a hialuronsav szintetáz enzim induktoraként hat, ezért HKP hatására fokozódik a nagy molekulatömegű hialuronsav szintézise és emiatt nő a bőr kötőszövetének víztartalma.

A HPK-ban alkalmazott progesztogének hatásait Sitruk-Ware, R. (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 69, p. 185, 1999) foglalta össze. A HPK-ban alkalmazott progesztogének specifikus receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki hatásukat. Befolyásolják a női szervezet szaporodási funkciót, és a méhnyálkahártya átalakulását. Hatnak a csont anyagcserére, erősítik az ösztrogén csontkonzerváló hatását. A metabolikus hatásai közül a progesztogének stimulálják a lipoprotein lipáz aktivitását, mely zsír depozícióhoz vezet, az LDL-C szintet emelik, és a HDL-C szintet csökkentik, mely emeli a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját. Mivel az ösztrogének ellentétes hatásúak, így az ösztrogének kardiovaszkuláris betegségek rizikóját csökkentő hatását a progesztogének rontják. Nincsenek megbízható adatok, hogy a progesztogének a mellrák kockázatát növelik-e, vagy sem. Egyes adatok arra utalnak, hogy a ciklikusan adagolt progesztogének növelik a rizikót.

A HPK-ban a progesztogének közül széles körben alkalmazottak a pregnánszármazékok (medroxiprogesteron acetát) és a 19-nortesztoszteron származékok (norethindron). Mint ismeretes, a magas szérum HDL-koleszterin szint csökkenti, a magas LDL- koleszterin szint növeli a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját. A HPK készítmények ösztrogén komponense növeli ugyan a HDL-koleszterin szintet és a HDL/LDL arányt, de a progesztogének androgén hatásuk miatt ezt a kedvező hatást gyengítik, vagy éppen kedvezőtlen irányba tolják el. Az új szelektív - az androgén hatástól mentes - második illetve harmadik generációs progesztogén komponensek (gesztodén, etonogesztrel, levonorgesztrel) alkalmazása ezt a kedvezőtlen hatást nem fejti ki.

Az új szelektív - az androgén hatástól mentes - progesztogének alkalmazása a HPK-ben biztosítja azt, hogy a szérum lipidek aránya ne változzon kedvezőtlenül, azaz megmaradjon az ösztrogén által indukált kedvező HDL/LDL arány (Sobel, N. B.: *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, Vol. 21, p. 299, 1994). Nem csökkentik a HDL-en belüli HDL<sub>2</sub>-koleszterin szubfrakciót sem, amely kiemelt jelentőséggel bír a kardiovaszkuláris megbetegedések szempontjából, valamint a hiperandrogenémia tüneteire (androgén típusú alopecia, hirsutizmus) kedvező hatást gyakorol.

A HPK orális adagolással szemben a transzdermális adagolás (transzdermális gélek, tapaszok) farmakokinetikai profilja előnyösebb (Stevenson, J. C.: *Maturitas*, Vol. 33, S31, 1999). Orális gyógyszerfelvételnél nagyobb dózisú hormont kell adni, mivel a bélben és a májban a hormonok 90 %-a biológiaiak kevésbé hatékony ösztronná és konjugált metabolittá alakul át, így a keringő ösztron hormon mennyisége magasabb lesz, mint az ösztradiol szintje. Transzdermális alkalmazás során a bőrben történő metabolizmus sokkal kisebb mértékű, így kisebb dózisban lehet alkalmazni, valamint a keringő ösztradiol / ösztron arány a fiziológiás menopauza előtti állapotot hozza létre. A HPK orális alkalmazásánál a portális keringésben az időszakosan hirtelen magas dózisú hormonszint hatására különböző proteinek szintézise indukálódik (renin szubsztrát, véralvadási faktorok), mely az orális adagolásnál tapasztalt mellékhatásokért felelős. A HPK transzdermális alkalmazásánál kiemelendő a renin szubsztrát szintézis fokozódásának elmaradása, nem jön létre a véralvadási rendszer működésének változása, az inzulin anyagcsere változása, valamint a triglycerid szint növekedése. Ezek a különbségek transzdermális alkalmazáskor csökkentik a szív-érrendszeri megbetegedések kockázatát, így a transzdermális

adagolás bizonyos betegeknél előnyös hatású, ilyenek a labilis hypertóniában, a hipertrigliceridémiában szenvedő, vagy thromboembóliás anamnézisű nők.

Az emlő rosszindulatú daganata vonatkozásában az alacsony dózisú transzdermális ösztrogén kezelés a legbiztonságosabb, mert a metabolitok (amelyek lehetnek potenciálisan onkogének) keletkezésére gyakorolt stimulációs hatás ekkor a legkisebb.

A HPK-t transzdermálisan tapasz, illetve gél formájában alkalmazzák. A tapasz alkalmazása során a beteg számára kellemetlen, bőrön jelentkező mellékhatások – bőr irritáció, bőrpír, allergiás bőrgyulladás - miatt a betegek együttműködése csökken, sok nő abbahagyja a HPK-t. A transzdermális gél alkalmazása esetén sokkal kevesebb bőrön jelentkező mellékhatást figyeltek meg, a betegek együttműködése magasabb értékű. A transzdermális gélből a szükséges hormon mennyiség rövid idő alatt a bőr szöveteibe penetrál, majd a legfelső elszarusodott rétegen, a *stratum corneum*-ban raktározódik, az innen való folyamatos felszívódás biztosítja a szükséges hormon szinteket.

A jelenleg forgalomban levő transzdermális gélek ösztradiol tartalmú monokomponensű gélek, emiatt az ezt alkalmazó nők többségének (ép méhhez rendelkezőknek) a progesztogént más úton kell pótolniuk, ami perorális adagolás esetén mellékhatásokhoz vezet.

Továbbá a forgalomba került transzdermális gélek alkohol alapú gélek.

Szteroidok transzdermális bevitelére géleket szabadalmakban már korábban is leírtak, melyek közül a legfontosabbakat az alábbiakban felsoroljuk. Azonban ezek a gélek mind különböznek a találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű géltől.

Csak ösztradiolt tartalmaz a francia 2772270 számú szabadalom, szülés utáni depresszió kezelésére. A gél karbomert, trietanolamint, és nagy mennyiségű, közel 45 % etilalkoholt és közel 50 % vizet tartalmaz.

Szintén csak ösztradiol tartalmú transzdermális készítményt ír le a 4559222 számú USA-beli szabadalom. Az alkalmazott mátrix ásványolajból, poliizobutilénből, kolloid szilíciumdioxidból tevődik össze.

Az EP 371496 számú szabadalom olyan transzdermális készítmény, amely ösztradiolt, olajsavat, lineáris alkohol laktátot, és dipropilén-glikolt vagy m-pirol (N-metil-2-pirrolidin)-t tartalmaz.

A 4956171 számú USA-beli szabadalom olyan transzdermális rendszer, amely ösztradiolt, szukróz kokoátot és metil-laurátot tartalmaz.

A 2233621 számú japán szabadalom ösztradiolnak glikolsavak monokaprilsav észterével alkotott gél.

Az EP 409383 számú szabadalom transzdermális készítmény. Az ösztradiol gél vízoldhatatlan vinil-pirrolidon kopolimert tartalmaz.

Az EP 137278 számú szabadalom aktív anyagként egy szteroidot tartalmazó transzdermális gél. A szteroid többek között lehet ösztradiol, vagy levonorgesztrel, vagy gesztodén is. A gél mátrix keresztkötéses szilikon elasztomert tartalmaz.

A GB 2158355 számú szabadalom transzdermális készítmény, aktív anyagként ösztradiolt vagy levonorgesztrelt is tartalmazhat. Az aktív anyagot egy propilénglikolból és glicerinből álló oldószer keverékben diszpergálják el.

A 3836862 számú német szabadalom olyan transzdermális készítmény, amely nagy mennyiségű ragasztószert, és áthatolást fokozó szerként zsírsavésztereket

tartalmaz. A szteroid többek között lehet ösztradiol, levonorgesztrel, gesztodén, és ezek kombinációja is. Az így kialakított gélt tapasz töltésére használják.

Az EP 367431 számú szabadalom ösztradiolt és egy progesztogént tartalmazó transzdermális készítmény. A szteroidokat 45-55 %-os izopropil-alkohol és izobutil-alkohol keverékében, ezenkívül vizet és metilcellulózt tartalmazó gélben juttatják a bőrbe.

Az 5019395 számú USA-beli szabadalom transzdermális készítmény, aktív anyagként ösztradiol és progeszteron kombinációból áll. Ezenkívül oldószerként kaprilsavas propilénglikol-diésztert, kókuszosztat, etilalkoholt, míg gélesítőként szilícium-dioxidot tartalmaz.

Az EP 587047 számú szabadalom hormonpótló terápiára szolgáló készítmény, többet között ösztradiol és gesztodén vagy levonorgesztrel kombinációban is. A gélt karboxivinil polimerrel hozzák létre.

A 4405898 számú német szabadalom hormonpótló terápiára szolgáló készítmény, többet között ösztradiol és gesztodén vagy levonorgesztrel kombinációban is. A gél dimetil-izoszorbitot tartalmaz.

Az 5453279 számú USA-beli szabadalom hormonpótló terápiára szolgáló készítmény, többet között ösztradiol és levonorgesztrel kombinációban is. A gél dialkil-citrátot, decil- vagy lauril-alkoholt, valamint propilénglikolt tartalmaz.

A WO 9603119 számú szabadalom ösztrogénpótló terápiára szolgáló készítmény, többet között ösztradiol és levonorgesztrel kombinációban is. A gél akrilát adhezív anyagot és linolajsavat tartalmaz.

A WO 9630000 számú szabadalom transzdermális készítmény, aktív anyagként ösztradiol és norethidron acetát kombinációból áll. Ezenkívül etilcellulózt, izopropil-mirisztátot, valamint 70 %-nál nagyobb mennyiségű etilalkoholt tartalmaz, mely gyors párolgás után a bőrön egy flexibilis filmet képez.

Az EP 811381 számú szabadalma ösztrogén és progesztogén keveréket tartalmazó transzdermális készítmény formulálása. Ösztrogén komponensként ösztradiolt, míg progesztin komponensként főként norethidron acetátot, ezenkívül például progeszteront, medroxiprogesteront, gesztadént használnak. A gél összetevői a bőrbejutást növelő 10-18 szénatomot tartalmazó alifás alkohol és egy dietilénglikol monoalkil éter, akrilsav polimer vagy kopolimer, trietanolamin, propilénglikol, valamint közel 45 % etilalkohol, és közel 40 % víz.

A WO 9803156 számú szabadalom ösztrogén és progesztogén keveréket tartalmazó helyi kozmetikai hormonpótló készítmény, liposzómában kapszulázva.

A 19701949 számú német szabadalom hormon adására szolgáló transzdermális terápiás rendszer, többet között ösztradiol aktív anyaggal. A hidrogél a hatóanyagot szilárd diszperzióban tartalmazza, egy szerkezetbontó, és egy szerkezetképző anyaggal alkotott kombinációban.

A WO 9920257 számú szabadalom aktív anyagként ösztrogén és progeszteron keverékét tartalmazó transzdermális készítmény. A gél összetevői a bőrbejutást növelő dioxolán-, vagy dioxán-származék vagy acetál, ezenkívül propilénglikol, 35 - 75 % etilalkohol, víz, továbbá cellulózös sűrítő.

Az 5912009 számú USA-beli szabadalom lauril-glikolsavat tartalmazó transzdermális készítmény, melyben aktív anyagként az ösztradiolt is felsorolja.

A 2774595 számú francia szabadalom ösztradiolt tartalmazó transzdermális készítmény, melyet egy olaj a vízben emulzió és egy éter keverékének alkalmazásával hoz létre.

A 2777784 számú francia szabadalom olyan hormonpótló készítmény, melynél lipofil anyagban feloldják az ösztradiolt, és ebben az oldatban képeznek egy progeszteron szuszpenziót.

A WO 9962497 számú szabadalom szerinti készítmény olajos és vizes gél keveréke. Az ösztradiolt az olajos gélben, míg a progeszteront a vizes gélben oldják fel, és egy cellulóz polimert adnak a gélek keverékéhez.

Az EP 656213 számú szabadalom menopauza utáni ösztrogén pótlásra leír egy olyan készítményt, ami 150.000 – 225.000 molekulatömegű nátrium-hialuronátot tartalmaz, ahol a nátrium-hialuronát dózisa 10 mg-nál nagyobb egy 70 kg-os személyre vonatkozóan.

Transzdermális gélek adását a találmanyban felsorolt további hatóanyagok esetében ritkán alkalmaznak. A legközelebbi technika állása a következő:

A WO2003013482 számú szabadalmi bejelentésben ismeretes ondansetron transzdermális tapasz alkalmazása adhezív keresztkötéses kopolimerben.

A WO2000047208 számú szabadalmi bejelentés ondansetron hatóanyagot tartalmazó transzdermális tapasz töltet összetevői: 20 – 80 % alkohol, 1 – 50 % zsírsav származék és 15 – 80 % víz.

A 207795 számú magyar szabadalom metronidazol hatóanyag tartalmú, pH 3,0 és 4,25 között pufferolt topikális gél készítmény, olyan gélképző szerekkel, mint például a cellulózok, az akrilsav polimerek.

A 2423836 számú kanadai szabadalom fentanyl hatóanyag tartalmú transzdermális készítmény, akrilát kopolimerrel.

A 1325381 számú kanadai szabadalom fentanyl hatóanyag tartalmú, laminált szerkezetű transzdermális készítmény.

A 10141650 számú német szabadalom fentanyl hatóanyag tartalmú transzdermális tapasz.

Az EP 710491 számú szabadalom nesztoron hatóanyag tartalmú szubdermális implantátum.

A 6238284 számú USA-beli szabadalom noretiszteron hatóanyag tartalmú transzdermális tapasz.

Az EP 1197212 számú szabadalom noretiszteron hatóanyag tartalmú, percutan abszorpciós adhezív készítmény sztirén – izoprén – sztirén kopolimerrel.

A 7267860 számú japán szabadalom eperison és tolperison hatóanyag tartalmú transzdermális készítmény, tapasz, kenőcs, krém.

A 6211696 számú japán szabadalom eperison és tolperison hatóanyag tartalmú percutan abszorpciós készítmény, di- vagy trikarboxilsavval, vagy keresztkötéses polivinilpirrolidonnal.

Az EP 454089 számú szabadalom eperison és tolperison hatóanyag tartalmú percutan készítmény, keresztkötéses polivinilpirrolidonnal.

Az EP 295411 számú szabadalom eperison és tolperison hatóanyag tartalmú percutan készítmény, egy alifás sav monoglyceridjével és/vagy egy tejsavészterrel.

A 2002028789 számú USA-beli szabadalom ketamin hatóanyag tartalmú topikális krém készítmény.

Az WO 9010020 számú szabadalomban szereplő új hialuronsav cink asszociátum (komplex) gyógyászati és kozmetikai felhasználásra kapott oltalmat, többek között például gélben, krémben, kenőcsben.

A forgalomban levő, illetve a technika állásához tartozó gél gyógyszerkészítményekben igen sok probléma fordul elő.

Ilyen probléma például a magas alkohol és/vagy szerves oldószer tartalom, mely bőriritáló hatást fejt ki. Az ismert transzdermális rendszerekben, melyek vízben nem, vagy rosszul oldódó hatóanyago(ka)t tartalmaznak, jelentős mennyiségű szerves oldószer van. A szerves fázis mennyisége meghaladja a teljes gél 45 %-át, esetenként még az ennél jóval több, 70, vagy akár 75 %-os koncentrációt is. Ismert olyan készítmény, mely szerves oldószerként 45 – 55 %-ban többétekű alkoholokat (izopropil-alkohol, izobutil-alkohol) tartalmaz.

Másik fontos promléma a gyógyszerrendszer esztétikai tulajdonsága. Vannak termékek, melyek a bennük használt segédanyagok miatt nem mutatnak transzparens jelleget. Ezen segédanyagok közé tartozik a viszkozitás-növelőként alkalmazott kolloid szilíciumdioxid, vagy a vízben kiválóan duzzadó, ám enyhén opálos jellegű metilcellulóz.

Olyan gyógyszerkészítmények esetében, ahol a hatóanyag oldatba vitele nem megoldott, a hatóanyagszemcsék esetleges inhomogenitása miatt felléphet a szuszpenzió inhomogenitása is.

Egy további fontos probléma, hogy a gél gyógyszerkészítményből a bevitt hatóanyag nem mindig képes maradéktalanul kioldódni. Polimer mátrix alkalmazása a kioldódást gátolhatja, felléphet ez a nemkívánatos jelenség. Vannak olyan vázképző

anyagok, mint például a karboxivinil polimer, vagy a különböző cellulóz alapú polimerek, melyek az oldószer elpárolgása után a bőr felszínén filmet képeznek, ugyanakkor ebből a filmrétegből a hatóanyag bőrön kereszttüli szervezetbe jutása egy gátolt diffúziós folyamat.

Végül komoly problémát jelentenek a vízben rosszul oldódó hatóanyagok oldása érdekében gyakran alkalmazott lipogélek is. Ezeknek kedvezőtlen tulajdonsága, hogy a bőrön felkenve kellemetlen zsíros érzetet keltenek, mivel a bőr felszínén elterülve a pörusokat elfedik, ezáltal a bőr természetes légzése akadályozottá válik. Ilyen anyagok például a szilikonolajok, olajsav származékok vagy a nem elsősorban zsíros, mint inkább ragadós érzetet keltő glicerin.

A fenti problémák kiküszöbölésére kifejlesztettünk egy – a technika állásában nem szereplő – korszerű transzdermális gél gyógyszerkészítményt.

Célul tüztük ki, hogy transzdermális gél gyógyszerkészítményünk hormonpótló kezelésre szolgáljon, és ne csak ösztradiolt tartalmazó monogél legyen, hanem kétkomponensű, ösztradiollal kombinációban egy előnyös hatású – androgén hatásuktól mentes - progesztogént is tartalmazzon.

Célul tüztük ki továbbá a technika állásában nem szereplő, többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon dekanoát, neszton, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin hatóanyagot tartalmazó transzdermális gél gyógyszerkészítmény kifejlesztését.

Kísérleteink során sikerült olyan, a technika állásában felsoroltaktól eltérő összetételű, folyadékkristályos szerkezetű gélt létrehozni, amely alkalmazható aktív

hatóanyagot tartalmazó új transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására.

A találmány transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, melyre jellemző, hogy a gél Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmaz.

A találmány továbbá transzdermális gyógyszerkészítmény, melyre jellemző, hogy a gyógyszerkészítmény egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

A találmány továbbá eljárás transzdermális hormonpótló kezelésre, melyre jellemző, hogy a kezelendő felületet egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

A találmány továbbá transzdermális gyógyszerkészítmény, melyre jellemző, hogy a gyógyszerkészítmény egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon dekanoát, nesztoron, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

A találmány továbbá eljárás transzdermális terápiára, melyre jellemző, hogy a kezelendő felületet egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon dekanoát, nesztoron, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Az alábbiakban a találmányt részleteiben ismertetjük.

A találmány jobb megértése érdekében a következő definíciókat adjuk meg:

A „szobahőmérsékleten” kifejezés 20-25°C körüli hőmérsékletet jelent.

A „HPK” kifejezés hormonpótló kezelést jelent.

A „first pass metabolizmus” kifejezés az orvosi gyakorlatban általánosan elterjedten használatos, az orális adagolású hatóanyagnak a gyomor-bél traktusból való felszívódás utáni, a vena portae-n kereszttül májba jutó anyag első intenzív metabolizmusát jelenti.

A mellékelt ábrákon a következők láthatók:

Az 1. ábra a találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítményben a folyadékkristályos terület képződéséhez szükséges anyagok koncentráció határait ábrázolja háromszög diagramon. A háromszög egyik oldala a tenzid fázis, másik oldala az olajos fázis, míg a harmadik oldala a vizes fázis %-os koncentrációját jelenti.

A 2. ábra a hialuronsav sót vagy komplexet nem tartalmazó gélminta röntgendiffrakciós mintázatát ábrázolja. Az abszcísszán a diffrakciós  $2\theta$  szöget ( $^{\circ}$ ), míg az ordinátán a másodpercenkénti csúcsintenzitást tüntettük fel.

A 3. ábra a hialuronsav cink komplexet tartalmazó gélminta röntgendiffrakciós mintázatát ábrázolja. Az abszcísszán a diffrakciós  $2\theta$  szöget ( $^{\circ}$ ), míg az ordinátán a másodpercenkénti csúcsintenzitást tüntettük fel.

A 4. ábra a nagy molekulatömegű nátrium-hialuronátot tartalmazó gélminta röntgendiffrakciós mintázatát ábrázolja. Az abszcísszán a diffrakciós  $2\theta$  szöget ( $^{\circ}$ ), míg az ordinátán a másodpercenkénti csúcsintenzitást tüntettük fel.

Az 5. ábra ösztradiol és etonogesztrel hatóanyagot tartalmazó friss, illetve 2 hónapos gélminta ösztradiol felszabadulását és stabilitását mutatja be Hanson cellás kísérletben. Az abszcísszán az alkalmazott mintavételi időpontokat ábrázoltuk órában, míg az ordinátán a felszabadult ösztradiol hatóanyag mennyiségét tüntettük fel  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  egységen.

A 6. ábra ösztradiol és etonogesztrel hatóanyagot tartalmazó friss, illetve 2 hónapos gélminta etonogesztrel felszabadulását és stabilitását mutatja be Hanson cellás kísérletben. Az abszcísszán az alkalmazott mintavételi időpontokat ábrázoltuk órában, míg az ordinátán a felszabadult etonogesztrel hatóanyag mennyiségét tüntettük fel  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  egységen.

A találmány tárgyát képezi Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó, transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél.

Különböző összetételű gélképződési kísérleteink eredményeképpen jutottunk el arra a meglepő megállapításra, hogy a gél összetevőinek bizonyos koncentráció határai között találtunk egy új, a technika állásában nem szereplő folyadékkristályos szerkezetű gél összetételt.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél tenzidekből, valamint egy vizes és egy olajos fázisból áll össze. Ezenkívül a kifejlesztett gél szerkezet olyan mikroemulziós gél, amely bőrben megtalálható makromolekulát, hialuronsav sót vagy komplexet is tartalmaz. A találmány szerinti gél szerkezet kolloidikai szempontból egyben egy mikroemulzió, egy folyadékkristályos szerkezetű rendszer, valamint egy hialuronsav só vagy komplex tartalmú kolloid rendszer. Az így kialakuló komplex gélrendszeret eddig még nem alkalmazták transzdermális gyógyszerbevitelre.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél összetevői a következők:

Tenzidként a növényi eredetű Tagat TO V-t alkalmazzuk, melynek kémiai neve polioxietilén-glicerin-trioleát (Gyártó: Goldschmidt AG.). A gélben alkalmazott Tagat TO V mennyisége a teljes gél 26,7 - 40 súly %-a, célszerűen 30 - 35 súly %-a, előnyösen 33,3 súly %.

A tenzid mellett kotenzidként propilénglikolt is alkalmazunk. A gélben alkalmazott propilénglikol mennyisége a teljes gél 13,3 - 20 súly %-a, célszerűen 15 - 18 súly %-a, előnyösen 16,7 súly %.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gélben a tenzidként alkalmazott Tagat TO V és a kotenzidként alkalmazott propilénglikol aránya mindenkorban 2 : 1.

A gélben az olajos fázis izopropil-mirisztát. Az alkalmazott izopropil-mirisztát mennyisége a teljes gél 5 – 35 súly %-a, célszerűen 17 - 20 súly %-a, előnyösen 19 súly %.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gélben a vizes fázis esetünkben víz, etilalkohol, benzilalkohol, valamint egy hialuronsav só vagy komplex (előnyösen nátrium-hialuronát vagy hialuronsav cink komplex) keverékét jelenti.

A gélben alkalmazott víz mennyisége a teljes gél 12,5 – 26,5 súly %-a, célszerűen 20 - 25 súly %-a, előnyösen 24,9 súly %.

Az etilalkohol a vízben rosszul oldódó hatóanyagok gélbe történő homogén hatóanyag eloszlatahoz szükséges. A találmány szerinti gél a forgalomban levő transzdermális gélekhez képest kis hányadban, a teljes gél 0,01-10 súly %-ában, célszerűen 4-6 súly %-ában, előnyösen 5 súly %-ban tartalmaz etilalkoholt.

A vizes fázisban a víz és az etilalkohol aránya 5 : 1- től 3 : 1-ig változhat.

Tartósítószerként benzilalkoholt használunk, melynek mennyisége a teljes gél 0,5 – 1,5 súly %-a, célszerűen 0,7 – 1,3 súly %-a, előnyösen 1,0 súly %.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél hialuronsav sót vagy komplexet is tartalmaz. Hialuronsav sóként előnyösen nátrium-hialuronátot alkalmazunk, esetünkben 580.000 – 620.000; valamint 1.350.000 – 1.400.000 közötti átlagos molekulatömegű frakciókat. Hialuronsav komplexként

előnyösen hialuronsav cink komplexet alkalmazunk, esetünkben 600.000 – 650.000 közötti átlagos molekulatömegű frakciót. A gélben az alkalmazott nátrium-hialuronát vagy hialuronsav cink komplex mennyisége a teljes gél 0,01 - 2 súly %-a, célszerűen 0,05 – 0,15 súly %-a, előnyösen 0,1 súly %.

Fontos kihangsúlyozni, hogy a találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél csak a felsorolt összetevők jól elhatárolható koncentráció határai között jön létre.

A találmány szerinti folyadékkristályos gél szerkezettel létrehozott transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előnyei a következők:

*Az olaj / víz típusú mikroemulzióból adódó előnyök:*

- Olaj / víz típusú mikroemulzió jön létre. Az olaj kolloidális méretű eloszlásban van jelen, így a készítés folyamán megnövekszik az apoláris közegben oldódó aktív hatóanyagok oldódási sebessége, tehát a mikroemulzióval zömmel oldatos rendszert lehet formulálni. Köztudott, hogy csak az oldott állapotban jelenlevő hatóanyagot lehet a gél szerkezetben homogénen eloszlatni, a szuszpenziós hatóanyag homogén eloszlása bizonytalan. Ehhez társul egy fontos biofarmáciai előny is: az olajban oldódó hatóanyagok diffúziója hatalmas felületen megy végbe, ami rendkívül gyors gyógyszerleadást eredményez.
- Az így létrehozott készítmény átlátszó, esztétikus, tetszetős külső megjelenésű. Az esztétikum mellett a transzparens jelleg azzal az elönnyel is jár, hogy bármilyen változás (bomlás) makroszkóposan láthatóvá válik.

- Az így létrehozott készítmény termodynamikailag stabil. (A makroemulziók és a krémek termodynamikailag nem stabilak, ezek esetében csak kinetikai állandóságról beszélhetünk.)

*A folyadékkristályos szerkezetből adódó előnyök:*

- A folyadékkristályos szerkezet nagyobb alaktartóságot kölcsönöz a rendszernek, tehát a készítmény nem folyékony, hanem – a rendezettségtől függően – plasztikus, illetve csekély mértékben viszkoelasztikus. Az ilyen reológiai tulajdonságokkal rendelkező rendszerek sokkal pontosabban adagolhatók, mint a folyadékok. Egy adott nagyságú bőrfelületen való eloszlathatóságuk is sokkal könnyebb és pontosabb, mint a folyékony rendszer eloszlathatósága.
- A folyadékkristályos jelleget a felületaktív anyag rendezettsége eredményezi. A jelentős mennyiségű tenzid a következő előnyöket hordozza:
  - a/ A nem oldott, hanem szuszpendált (szilárd szemcsék formájában jelenlevő) hatóanyagot jól nedvesíti, ezáltal növeli az oldódás sebességét.
  - b/ A bőrbe könnyen és gyorsan beszívódik a készítmény, így a bőrön nem keletkezik zsíros folt vagy kellemetlen érzést okozó egyéb maradék.
  - c/ Közismert a tenzidek penetrációt fokozó hatása, tehát a tenzid elősegíti azon hatóanyagok áthatolását a biológiai membránokon, amelyek a tenzid jelenléte nélkül nem jutnának át a sejtfalon. A találmány szerinti készítményekben alkalmazott aktív hatóanyagok jól penetrálódnak a bőr külső szöveti rétegébe, az apoláris természetű *stratum corneum*-ba, de rosszul penetrálódnak a nagy víztartalmú élő *epidermis*-be. A tenzidek ez utóbbit, vagyis az *epidermis*-be történő penetrációt jelentékenyen fokozzák.

*A vízoldékony hialuronsav só vagy komplex tartalmú kolloid renszerből adódó előnyök:*

- A bőr anyagaival rokon hialuronsav só vagy komplex előnye az, hogy növeli a készítmény viszkozitását, így fokozza az adagolás és az eloszlatás pontosságát.
- A hialuronsav só vagy komplex is elősegíti a vízben és szemipoláris közegben rosszul oldódó aktív hatóanyagok nedvesedését.
- Közismert a biológiai polimerek (az élő szervezetben előforduló természetes makromolekulás anyagok) penetrációt fokozó hatása is.

A találmány szerinti folyadékkristályos gél szerkezettel létrehozott transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények tehát komplex fizikai-kémiai, gyógyszer-technológiai, valamint biofarmáciai előnyökkel rendelkeznek. Ezen előnyök alapján az eddig használt vivőanyagokat (mint például a makroemulziók, krémek, polimer gélek) a találmány szerinti készítmények messze meghaladják.

Meghatároztuk a találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítményben a folyadékkristályos terület képződéséhez szükséges anyagok koncentráció határait, melyeket az 1. ábra ábrázolja háromszög diagramon. A háromszög csúcsaiban az ott megnevezett összetevő 100 %, a csúccsal szembeni oldalon annak 0 % mennyiségi aránya van feltüntetve. A háromszög egyik oldala a tenzid fázis, esetünkben Tagat TO V tenzid és propilénglikol kotenzid 2 : 1 arányú együttes koncentrációját, a másik oldala az olajos fázis (esetünkben izopropilmirisztát), míg a harmadik oldala a vizes fázis, esetünkben víz, etilalkohol, benzilalkohol, valamint egy hialuronsav só vagy komplex (előnyösen nátrium-

hialuronát vagy hialuronsav cink komplex) koncentrációját jelenti. A vizes fázisban a víz és az etilalkohol aránya 5 : 1- től 3 : 1-ig változhat. A diagramról leolvasható, hogy a találmány szerinti gél a három komponens milyen koncentrációhoz tartozik. Ennek alapján elmondhatjuk, hogy a találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél a háromszög diagramban ábrázolt komponensek következő mennyiségi arányainál jön létre:

Tagat TO V tenzid és propilénglikol kotenzid (2 : 1)	=	40 – 60 %
Izopropil-mirisztát	=	5 – 35 %
Vizes fázis	=	25 – 40%

(ahol a vizes fázis víz - hialuronsav só vagy komplex tartalmú kolloid oldat, valamint etilalkohol és benzilalkohol keveréke)

A találmány szerint előállított folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél összetevőinek koncentráció határai a következők:

Tagat TO V	26,7 - 40,0 %
Propilénglikol	13,3 – 20,0 %
Izopropil-mirisztát	5,0 – 35,0 %
Etilalkohol	0,01 – 10,0 %
Benzilalkohol	0,5 – 1,5 %
Nátrium-hialuronát	0,01 - 2,00 %
Tisztított víz	12,5 – 26,5 %

vagy

Tagat TO V	26,7 - 40,0 %
Propilénglikol	13,3 – 20,0 %

Izopropil-mirisztát	5,0 – 35,0 %
Etilalkohol	0,01 – 10,0 %
Benzilalkohol	0,5 – 1,5 %
Hialuronsav cink komplex	0,01 – 2,00 %
Tisztított víz	12,5 – 26,5 %

A találmány szerint előállított folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél összetevőinek koncentráció határai célszerűen a következők:

Tagat TO V	30,0 - 35,0 %
Propilénglikol	15,0 – 18,0 %
Izopropil-mirisztát	17,0 – 20,0 %
Etilalkohol	4,0 – 6,0 %
Benzilalkohol	0,7 – 1,3 %
Nátrium-hialuronát	0,05 - 0,15 %
Tisztított víz	20,0 – 25,0 %

vagy

Tagat TO V	30,0 - 35,0 %
Propilénglikol	15,0 – 18,0 %
Izopropil-mirisztát	17,0 – 20,0 %
Etilalkohol	4,0 – 6,0 %
Benzilalkohol	0,7 – 1,3 %
Hialuronsav cink komplex	0,05 - 0,15 %
Tisztított víz	20,0 – 25,0 %

A találmány szerint előállított folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél összetevőinek koncentráció határai előnyösen a következők:

Tagat TO V	33,30 %
Propilénglikol	16,70 %
Izopropil-mirisztát	19,00 %
Etilalkohol	5,00 %
Benzilalkohol	1,00 %
Nátrium-hialuronát	0,1 %
Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra

vagy

Tagat TO V	33,30 %
Propilénglikol	16,70 %
Izopropil-mirisztát	19,00 %
Etilalkohol	5,00 %
Benzilalkohol	1,00 %
Hialuronsav cink komplex	0,1 %
Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél előállítása úgy történik, hogy szobahőmérsékleten elegyítünk Tagat TO V-t, propilénglikolt és benzilalkoholt, majd az elegyet előnyösen 5 percig, percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk, oly módon, hogy a rendszer lehetőség szerint légmentes maradjon. A légmentességet nemcsak a keverési

fordulatszám alacsony értéken tartásával érjük el, hanem előnyösen vákuumot is alkalmazunk. A komponensek elegyítési sorrendje felcserélhető.

Az aktív hatóanyagokat (például az ösztrogén és a progesztogén komponenst) etilalkoholban (egyes további hatóanyagok esetén, amennyiben az oldhatóság lehetővé teszi, vizes etilalkoholban) állandó kevertetés mellett feloldjuk.

A hatóanyag-oldatot a Tagat TO V, propilénglikol és benzilalkohol keverék elegyéhez öntjük, majd legalább 30 percig percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk.

A hatóanyag-oldat, a Tagat TO V, a propilénglikol és a benzilalkohol keverék elegyéhez szobahőmérsékleten izopropil-mirisztátot adunk hozzá, majd legalább 30 percig percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk.

Ezzel párhuzamosan nátrium-hialuronátból vagy hialuronsav cink komplexből vizes oldatot készítünk, előnyösen percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverő alkalmazásával. Az így kapott oldat egy igen viszkózus, sűrű folyadék. Teljes duzzadás után - mely legalább 1 óra, de attól függően, hogy milyen hatásfokú keverőt alkalmazunk, elhúzódhat 4 órán át is – a nátrium-hialuronát vagy hialuronsav cink komplex vizes oldatát a fenti keverékhez elegyítjük és tisztított vízzel kiegészítjük. Az így készült rendszert előnyösen percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverő alkalmazásával homogenizáljuk, miközben a gél szerkezet kialakul. A homogenizálási idő legalább 30 perc.

Az így előállított gél rendszer viszkozitásának ellenőrzését Brookfield típusú rotációs viszkoziméterrel, 2,5-es fokozaton végezzük. A gél jó állagúnak mondható, ha viszkozitása 1000 és 15000 cPs érték között van.

A folyadékkristály azonosítására Leica képanalizátor (Leica Q500MC Image Processing and Analysis System) segítségével polarizációs fénymikroszkópos vizsgálatot alkalmazunk.

A találmány szerint előállított transzdermális gél rendezett folyadékkristályos szerkezetének igazolására röntgendiffrakciós analízist végeztünk, amely a lamellás folyadékkristályos domének közötti interlamelláris ismétlődési távolságokat határozza meg.

A gél röntgendiffrakciós analízist az alábbiak szerint végeztük: Az egy héig tárolt gélmintákat réz mintatartóba helyeztük és Mylar-fóliával takartuk le. A vizsgálatok Phillips PW 1820 diffraktométer segítségével készültek, amelynek réz  $K_{\alpha 1}$  sugárforrása  $\lambda=1,54$  nm hullámhosszon működik. A forrást 40 kV és 35 mA alkalmazásával működtettük és szilárdtest detektort alkalmaztunk. A beeső sugarat automata divergencia résen, majd monokromátoron keresztül juttattuk a mintára. A goniométer sebessége  $0,05^\circ$   $2\theta/\text{másodperc}$ , a lépésszélesség  $0,02^\circ$   $2\theta$  érték volt. A mintát  $1^\circ$  és  $10^\circ$  közötti  $2\theta$  értéknél tapogattuk le. A mérést szobahőmérsékleten végeztük.

A legjellemzőbb csúcsok helyzetét és intenzitását második derivált csúcsmérési eljárással mértük.

A folyadékkristályos rendezettség mértékét megadó interlamelláris ismétlődési távolságokat a Bragg-egyenlet alapján harároztuk meg. A Bragg-egyenlet

$$\lambda = 2d \sin \theta ,$$

ahol  $\lambda$  hullámhossz (nm - ben),

$d$  interlamelláris ismétlődési távolság (nm - ben),

2 θ diffrakció szöge ( $^{\circ}$  – ban).

A röntgendiffrakciós analízist háromféle gélen végeztük el: Hialuronsav tartalom nélküli gélen (1. minta), hialuronsav cink komplexet tartalmazó (2. minta), valamint nagy molekulatömegű (1.350.000 – 1.400.000 közötti átlagos molekulatömegű) nátrium-hialuronátot tartalmazó (3. minta) géleken, melyeknek a pontos összetétele a következő volt:

1. minta:	Tagat TO V	33,30 %
	Propilénglikol	16,70 %
	Izopropil-mirisztát	19,00 %
	Etilalkohol	5,00 %
	Benzilalkohol	1,00 %
	Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra
2. minta:	Tagat TO V	33,30 %
	Propilénglikol	16,70 %
	Izopropil-mirisztát	19,00 %
	Etilalkohol	5,00 %
	Benzilalkohol	1,00 %
	Hialuronsav cink komplex	0,10 %
	Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra
3. minta:	Tagat TO V	33,30 %
	Propilénglikol	16,70 %

Izopropil-mirisztát	19,00 %
Etilalkohol	5,00 %
Benzilalkohol	1,00 %
Nátrium-hialuronát	
(nagy molekulatömegű)	0,10 %
Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra

Az 2. ábrán az 1. minta, a 3. ábrán a 2. minta, míg a 4. ábrán a 3. gélminta röntgendiffrakciós mintázatát mutatjuk be. Az abszcísszán a diffrakciós  $2\theta$  szöget ( $^{\circ}$ ), míg az ordinátán a másodpercenkénti csúcsintenzitást tüntettük fel.

Az 1. gélminta röntgendiffrakciójával meghatározott interlamelláris ismétlődési távolsága 50.75 Å -nek, a 2. mintáé 51.02 Å -nek, míg a 3. mintáé 49.13 Å -nek bizonyult. A háromféle gélen kapott röntgendiffrakciós analízis eredményeként elmondhatjuk, hogy találmány szerinti transzdermális gél folyadékkristályos rendezettséget mutat és a folyadékkristályos szerkezetet a hialuronsav jelenléte nem bontja meg.

Az általunk kifejlesztett transzdermális gél kitűnően alkalmas aktív hatóanyag komponensként a legkülönbözőbb gyógyszereket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya transzdermális gyógyszerkészítmény, amely egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

A találmány szerinti transzdermális gyógyszerkészítményben ösztrogén komponensként előnyösen ösztradiolt, míg progesztogén komponensként egy androgén hatástól mentes progesztogént (előnyösen gesztodént, etonogesztrelt vagy levonorgesztrelt) alkalmazunk.

Az ösztradiol (más néven 17- $\beta$ -ösztradiol) kémiai neve 3,17  $\beta$  -dihidroxi-ösztr-1,3,5-trién.

A gesztodén kémiai neve 13-etyl-17-hidroxi-18,19-dinor-17  $\alpha$  -pregn-4,15-dién-20-in-3-on.

Az etonogesztrel (más néven 3-keto-dezogesztrel) kémiai neve 13-etyl-17-hidroxi-11-metilén-18,19-dinor-17  $\alpha$  -pregn-4-én-20-in-3-on.

A levonorgesztrel kémiai neve 13-etyl-17-hidroxi-18,19-dinor-17  $\alpha$  -pregn-4-én-20-in-3-on.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítményben alkalmazott ösztrogén, illetve progesztogén komponensek a következő koncentráció tartományban fordulhatnak elő: ösztradiol: 0,001 – 0,7 súly %; gesztodén: 0,001 – 0,5 súly %; etonogesztrel: 0,001 – 0,7 súly %; levonorgesztrel: 0,001 – 0,05 súly %.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyagok (az ösztrogén és a progesztogén komponens) felszabadulását tanulmányoztuk Microette Hanson vertikális diffúziós cella alkalmazásával (Hanson Research Corp., USA), mely előre beállított protokoll alapján, automatizált mintavétellel működik.

A Hanson cellás vizsgálat lényege a következő: A gélben oldott hatóanyag a membránhoz diffundál, majd megoszlik a membrán és a vivőanyag között. Átjutva a membránon, újabb megoszlás következik be a membrán és az akceptor fázis között, mely utóbbi egy vizes alapú rendszer. A vizsgálathoz 0,2  $\mu\text{m}$  pórusmérőtű, 2,5 cm átmérőjű, CM típusú, cellulóz-éter anyagú, Macherey Nagel porafil membránszűrőt alkalmaztunk. A kísérleteket 6 párhuzamos cellával, percenként 450-es fordulatszámon, 32°C vizsgálati hőmérsékleten végeztük. A mintavétel térfogata 0,8 ml, a mosófolyadék 0,5 ml volt. Alkalmazott mintavételi időpontok: 0,5<sup>h</sup>; 1<sup>h</sup>; 2<sup>h</sup>, 3<sup>h</sup>, 4<sup>h</sup>, 5<sup>h</sup>, 6<sup>h</sup>.

Az így kapott minták szteroid tartalmát HPLC-s módszerrel határoztuk meg. A HPLC készülék Hewlett-Packard 1090 volt, 3 db DR5 középnyomású pumpával, HP-1090 DAD diódasoros detektorral. HP-Chemistation (Ver. 4.01) vezérlő, adatgyűjtő és adatfeldolgozó programot, DTK 081 Pentium II számítógépet használtunk. A kromatografiás körülmények a következők voltak: LiChroCart 125-4 Purospher RP18e 5 $\mu\text{m}$  (Merck 968264) oszlopot használtunk. Az eluens acetonitril és víz keveréke volt, melyből 30 percig 20-80 %, majd 1 percig 80-100 % acetonitril tartalmú grádienst, és végül 5 percig 100 % acetonitrilt alkalmaztunk. Az áramlási sebesség 1 ml/perc, a hőmérséklet 35°C volt. A detektálás 205 és 244 nm-en történt.

A találmány szerinti gél stabilitásának vizsgálatára a gél mintákat 2 hónapig 40°C hőmérsékletű, 75 % páratartalmú termosztátba helyeztük. Az idő leteltével ezeken a géleken is elvégeztük a fentiekben leírt hatóanyag felszabadulási kísérleteket.

A vizsgálati eredmények néhány reprezentatív részletét bemutatjuk.

Különböző segédanyag összetételű, aktív hatóanyagként 0,1 % ösztradiolt és 0,05 % gesztodént tartalmazó géleket teszteltünk.

Ezek közül a találmány szerinti folyadékkristályos gélek összetétele a következő volt:

Ösztradiol	0,10 %
Gesztodén	0,05 %
Tagat TO V	33,30 %
Propilénglikol	16,70 %
Izopropil-mirisztát	19,00 %
Etilalkohol	5,00 %
Benzilalkohol	1,00 %
Hialuronsav só vagy komplex	0,10 %
Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra

Kísérletünkben háromféle hialuronsav só vagy komplex felhasználásával készítettünk folyadékkristályos gélt. Ezek: hialuronsav cink komplex (molekulatömege 600.000 – 650.000), kis molekulatömegű (580.000 – 620.000) nátrium-hialuronát, valamint nagy molekulatömegű (1.350.000 – 1.400.000) nátrium-hialuronát. Ezáltal össze tudtuk hasonlítani a cink és a nátrium származék, valamint a kis és a nagy molekulatömegű nátrium-hialuronát alkalmazása közötti különbséget.

Referenciagélként készítettünk egy nagy etilalkohol tartalmú, Carbopol alapú gélt is, melynek pontos összetétele a következő volt:

Ösztradiol	0,10 %
------------	--------

Gesztodén	0,05 %
Carbopol	0,20 %
Trietanolamin	0,30 %
Etilalkohol	40,00 %

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 %-ra

A frissen készült gélekből, illetve a 2 hónapig 40°C-on eltartott gélmintákból a Hanson cellába 400 mg-os tömegű mintákat mértük be, tehát a felvitt minta ösztradiol tartalma 400 µg, gesztodén tartalma 200 µg volt. A 4 <sup>h</sup>-s felszabadulási mintavételeknél kapott felületegységen átdiffundált hatóanyag mennyiségét ábrázoltuk ösztradiol esetén az 1. táblázatban, gesztodén esetén a 2. táblázatban. (Azért választottuk a 4 <sup>h</sup>-s időpontot, mert 4 órán túl kicsi a valószínűsége, hogy a bőr felszínén tartózkodjon a gél.)

Az 1. és a 2. táblázatban bemutatott eredményekből is kitűnik, hogy a legjobb hatóanyag leadást mind az ösztradiol, mind a gesztodén esetében a hialuronsav cink komplexet tartalmazó folyadékkristályos gél mutatta. Ettől nem tért el jellemző mértékben a kis molekulatömegű nátrium-hialuronátot tartalmazó folyadékkristályos gélrendszer gyógyszerleadása sem. Csak a nagy molekulatömegű nátrium-hialuronáttal végrehajtott hatóanyag felszabadulás csökkent kis, de nem szignifikáns mértékben.

1. táblázat

Ösztradiol felszabadulása különböző segédanyag összetételű, 0,1 % ösztradiolt és 0,05 % gesztodént tartalmazó gélekből

Gél segédanyag összetétele	Ösztradiol felszabadulás 4 óra alatt ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	
	Friss gél	2 hónapos gél ( $40^{\circ}\text{C}$ -on eltartva)
Találmány szerinti folyadékkristályos gél kis molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	9,29	9,17
Találmány szerinti folyadékkristályos gél nagy molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	7,85	7,88
Találmány szerinti folyadékkristályos gél hialuronsav cink komplex tartalommal	9,95	8,86
Referencia gél Carbopol és 40% etilalkohol tartalommal	5,44	4,16

A kontrollként vizsgált Carbopol tartalmú gélből szabadult fel a legkevesebb hatóanyag. Ennek okát a hatóanyag adszorpciójában kell keresni. A Carbopol tartalmú vizes-alkoholos közegű gélben a hatóanyag nagyrészt szuszpendált formában van jelen. A hatóanyagnak először oldódnia kell, mert csak az oldott molekulák képesek diffúzióra.

## 2. táblázat

Gesztodén felszabadulása különböző segédanyag összetételű, 0,1 % ösztradiolt és 0,05 % gesztodént tartalmazó gélekből

Gél segédanyag összetétele	Gesztodén felszabadulás 4 óra alatt ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	
	Friss gél	2 hónapos gél ( $40^{\circ}\text{C}$ -on eltartva)
Találmány szerinti folyadékkristályos gél kis molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	10,04	9,29
Találmány szerinti folyadékkristályos gél nagy molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	6,83	6,83
Találmány szerinti folyadékkristályos gél hialuronsav cink komplex tartalommal	10,46	9,36
Referencia gél Carbopol és 40% etilalkohol tartalommal	2,18	2,33

A stabilitási vizsgálatok eredményeként 1. és a 2. táblázatban bemutatott eredmények alapján is leolvasható, hogy a két hónapig tartó  $40^{\circ}\text{C}$ -on történt tárolás nem csökkentette jelentősen a hatóanyagok felszabadulását.

Az 1. és a 2. táblázatban bemutatott eredmények is bizonyítják, hogy a találmány szerinti folyadékkristályos géleink – akár hialuronsav cink komplexet, akár nátrium-hialuronátot tartalmaznak – jobb vivőanyagnak bizonyulnak, mint egy Carbopol tartalmú vizes-alkoholos közegű gél.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítményben egy másik progesztogén, az etonogesztrel jelenlétében is tanulmányoztuk az aktív hatóanyagok (az ösztrogén és a progesztogén komponens) felszabadulását, illetve stabilitási vizsgálatként a két hónapig 40°C-on tárolt gélből történő aktív hatóanyag felszabadulását Hanson cellás kísérletben. Ebben az esetben a folyadékkristályos gél összetétele a következő volt:

Ösztradiol	0,10 %
Etonogesztrel	0,05 %
Tagat TO V	33,30 %
Propilénglikol	16,70 %
Izopropil-mirisztát	19,00 %
Etilalkohol	5,00 %
Benzilalkohol	1,00 %
Hialuronsav cink komplex	0,10 %
Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra

A fenti ösztradiol és etonogesztrel összetételű kombinált gél hatóanyag felszabadulási, illetve stabilitási vizsgálatainak eredményeként az 5. ábrán az ösztradiol, míg a 6. ábrán az etonogesztrel felszabadulását tüntettük fel az idő függvényében. Az abszcísszán az időt ábrázoltuk órában, ami a Hanson cellás kísérletben alkalmazott mintavételi időpontokat jelenti. Az ordinátán a felszabadult hatóanyag mennyiségét tüntettük fel  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  egységen, értelemszerűen az 5. ábrán

az ösztradiol, míg a 6. ábrán az etonogesztrel esetében. Mindkét ábra bemutatja a friss, illetve a 2 hónapos gélre vonatkozó hatóanyag felszabadulási görbét is.

Az 5. és a 6. ábrán bemutatott eredményekből kitűnik, hogy a Hanson cellás modellben vizsgált 6 óra időtartamban a két hatóanyag mennyisége egyenletesen szabadul fel. Továbbá az 5. és a 6. ábráról az is leolvasható, hogy a két hónapig tartó 40°C-on történt tárolás a friss gélhez képest nem befolyásolta a hatóanyagok gélből történő felszabadulását.

Egy további kísérletben megvizsgáltuk a gélben levő nátrium-hialuronát tartalom hatását az aktív hatóanyagok (az ösztrogén és a progesztogén komponens) felszabadulására, illetve stabilitási vizsgálatként a két hónapig 40°C-on tárolt gélből történő aktív hatóanyag felszabadulására. A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítményben Hanson cellás kísérletben kis és nagy molekulatömegű nátrium-hialuronátot alkalmaztunk. Kísérletünkben háromféle nátrium-hialuronát összetétel felhasználásával készítettünk folyadékkristályos gélt. Ezek: 0,10 % kis molekulatömegű nátrium-hialuronát (580.000 – 620.000) nátrium-hialuronát, 0,10 % nagy molekulatömegű (1.350.000 – 1.400.000) nátrium-hialuronát, illetve 0,05 % nagy molekulatömegű (1.350.000 – 1.400.000) nátrium-hialuronát.

A kísérletben alkalmazott találmány szerinti folyadékkristályos gélek összetétele a következő volt:

Ösztradiol	0,10 %
Gesztodén	0,05 %
Tagat TO V	33,30 %

Propilénglikol	16,70 %
Izopropil-mirisztát	19,00 %
Etilalkohol	5,00 %
Benzilalkohol	1,00 %
Nátrium-hialuronát	0,10 %, illetve 0,05 %
(kis és nagy molekulatömegű)	
Tisztított vízzel kiegészítve	100,0 %-ra

A frissen készült gélekből, illetve a 2 hónapig 40°C-on eltartott gélmintákból a Hanson cellába 400 mg-os tömegű mintákat mértünk be, tehát a felvitt minta ösztradiol tartalma 400 µg, gesztodén tartalma 200 µg volt. A 4<sup>h</sup>-s felszabadulási mintavételnél kapott felületegységen átdiffundált hatóanyag mennyiségét ábrázoltuk ösztradiol esetén a 3. táblázatban, gesztodén esetén a 4. táblázatban.

A 3. és a 4. táblázatban bemutatott eredményekből kitűnik, hogy a kis molekulatömegű 0,10 %-os koncentrációjú nátrium-hialuronát tartalmú gél hasonló mértékben adja le a benne inkorporált hatóanyagot, mint a nagy molekulatömegű, de fele koncentrációjú, vagyis 0,05 % nátrium-hialuronátot tartalmazó gél.

Továbbá a 3. és a 4. táblázatban bemutatott eredményekből az is látható, hogy a nagy molekulatömegű nátrium-hialuronát a kis molekulatömegűvel azonos koncentrációban (0,10 %-ban) rosszabb hatóanyag leadást mutat. Ennek oka feltételezhetően a polimernek a hatóanyagot megkötő hatása lehet.

3. táblázat

Ösztradiol felszabadulása különböző nátrium-hialuronát összetételű, 0,1 % ösztradiolt és 0,05 % gesztodént tartalmazó gélekből

Gél nátrium-hialuronát összetétele	Ösztradiol felszabadulás 4 óra alatt ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	
	Friss gél	2 hónapos gél (40°C-on eltartva)
Találmány szerinti folyadékkristályos gél 0,10 % kis molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	9,29	9,17
Találmány szerinti folyadékkristályos gél 0,10 % nagy molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	7,85	7,88
Találmány szerinti folyadékkristályos gél 0,05 % nagy molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	10,50	7,98

Elmondhatjuk tehát, hogy a hialuronátok a találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gélben a polimer molekula tömegétől és a koncentrációjától függően egyaránt befolyásolják a hatóanyagok felszabadulását.

#### 4. táblázat

Gesztodén felszabadulása különböző nátrium-hialuronát összetételű, 0,1 % ösztradiolt és 0,05 % gesztodént tartalmazó gélekből

Gél nátrium-hialuronát összetétele	Gesztodén felszabadulás 4 óra alatt ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	
	Friss gél	2 hónapos gél (40°C-on eltartva)
Találmány szerinti folyadékkristályos gél 0,10 % kis molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	10,04	7,51
Találmány szerinti folyadékkristályos gél 0,10 % nagy molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	6,83	6,83
Találmány szerinti folyadékkristályos gél 0,05 % nagy molekulatömegű nátrium-hialuronáttal	8,8	7,5

A találmány további tárgya hormonpótló kezelésre szolgáló transzdermális terápiás eljárás, mely során a kezelendő felületet egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű gél gyógyszerkészítmények transzdermális alkalmazása előnyösen az alábbiakban részletezett terápiás eljárásokban javasolt:

1. Menopauzális ösztrogéniánya közepesen súlyos, vagy súlyos vazomotor tünetei, a hőhullám, éjszakai izzadás, szívdobogás érzés kezelésére.
2. Menopauzális ösztrogéniánya urogenitális sorvadás tünetei, a hüvelyeszárazság, kiújuló hüvelygyulladás, kiújuló húgyhólyaggyulladás, fájdalmas közösülés, incontinentia kezelésére.
3. Menopauzális ösztrogéniánya pszichés és fizikai teljesítmény-csökkenés tünetei, a fáradékonyság, szorongás, pánik, irritabilitás, letargia, depresszió, hangulatingadozás, alvászavar, memóriazavar, koncentrációzavar és libidócsökkenés kezelésére.
4. Elsődleges ovárium elégtelenség vagy kasztráció okozta ösztrogéniánya kezelésére.
5. Hormonális zavar okozta abnormális vérzészavar kezelésére, amennyiben nincs organikus eltérés és az endometrium hipopláziás.
6. Menopauza utáni oszteoporózis megelőzésére.
7. Menopauza után lévő nőn kialakuló méhmióma méretének csökkentésére, valamint a vérzészavar megszüntetésére.
8. Menopauzális ösztrogéniánya tüneteinek csökkentésére labilis hypertóniában.
9. Menopauzális ösztrogéniánya tüneteinek csökkentésére hiper-trigliceridémiában szenvedő nőkben.
10. Menopauzális ösztrogéniánya tüneteinek csökkentésére thromboembóliás anamnézisű nőkben.

11. Menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentésére hiperandrogenémia tüneteit (androgén típusú alopecia, hirsutizmus) mutató nőkben.
10. Menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentésére sebészi menopauzában a korai operáció utáni szakban.
- 11 Menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentésére menopauza utáni, 2-es típusú diabéteszben.
12. Menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentésére azoknál a nőknél, akiknél a perorális gyógyszeradagolás a mellékhatások miatt nem alkalmazható.
13. Menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentésére azoknál a nőknél, akiknél a transzdermális tapasz a mellékhatások miatt nem alkalmazható.
14. Menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentésére azoknál a nőknél, akiknél a transzdermális alkohol alapú gél a mellékhatások miatt nem alkalmazható.

Az általunk kifejlesztett folyadékkristályos szerkezetű ösztradiol és progesztogén hormont tartalmazó gél az alkohol alapú vizes gélekhez viszonyítva a hormonokat oldott állapotban tartalmazza, így gyorsabban több hormon jut a *stratum corneum*-ba. Az ösztradiol egy része felszívódik a keringésbe, másik része raktározódik a *stratum corneum*-ban, ahonnan fokozatosan szívódik fel. Így nem jelentkezik az orális bevitellel járó szérum szint emelkedés, valamint nem eredményez fiziológiásnál magasabb szinteket a májban.

Az általunk kifejlesztett folyadékkristályos szerkezetű gél az alkohol alapú gélekhez képest kevesebb bőr irritációs mellékhatást okoz.

Az általunk kifejlesztett folyadékkristályos szerkezetű gél új, szelektív progesztogén hormon komponense feleslegessé teszi a más módon történő progesztogén pótlást.

További előny, hogy a kombinált hormontartalmú folyadékkristályos szerkezetű gél kisebb felületen ( $150-200 \text{ cm}^2$ ) elégéges alkalmazni, mint az alkohol alapú géleket ( $200-400 \text{ cm}^2$ ).

A találmány tárgya továbbá transzdermális gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon dekanoát, neszton, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

Az ondansetron kémiai neve 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]- 4H-karbazol-4-on.

A terbinafin kémiai neve N-(6,6-dimetil-2-heptén-4-inil)-N-metil-(E)- naftal-1-én-metán-amin.

A flukonazol kémiai neve  $\alpha$ -(2,4-difluor-fenil)-  $\alpha$  -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol.

A metronidazol kémiai neve 1-(2-hidroxi-1-etyl)-2-metil-5-nitro-imidazol.

A fentanyl kémiai neve N-[1-(fenil-etyl)-4-piperidil]-propionanilid hidroklorid.

A nandrolon dekanoát kémiai neve  $17\beta$ -hidroxi-ösztr-4-én-3-on dekanoát.

A neszton kémiai neve 16-metilén-17 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregn-4-én-3,20-dion acetát.

A noretiszteron kémiai neve 17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-én-20-in-3-on.

Az eperison kémiai neve 1-(4-ethyl-fenil)-2-metil-3-(1-piperidinil)-1-propanon.

A tolperison kémiai neve 1-piperidino-2-metil-3-(p-tolil)-3-propanon.

A vinpocetin kémiai neve (3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-eburnamenin-14-karboxilsav etilészter.

A ketamin kémiai neve 2-(2-klór-fenil)-2-(metil-amino)-ciklohexanon.

A vincristin kémiai neve 22-oxo-vinkaleukoblasztin.

A vinblastin kémiai neve 22-(ciklohexil-oxi)-vinkaleukoblasztin.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott ondansetron mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,2 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott terbinafin mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,0 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott flukonazol mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,5 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott metronidazol mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,9 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott fentanyl mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,0 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott nandrolon dekanoát mennyisége a teljes gél 0,001 – 4,5 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott nesztoron mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,0 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott noretiszteron mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,5 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott eperison mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,8 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott tolperison mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,0 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott vinpocetin mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,6 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott ketamin mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,0 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott vincristin mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,0 súly %-a.

A találmány tárgyát képező transzdermális gyógyszerkészítményben az aktív hatóanyag komponensként alkalmazott vinblastin mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,1 súly %-a.

A találmány tárgyát képezik továbbá transzdermális terápiás eljárások, melyekben a kezelendő felületet egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon dekanoát, nesztoron, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

A transzdermális adagolás előnyös ondansetron hatóanyag esetében, amikor a gasztrointesztinális rendszert elkerülő hatóanyag bevitel az erősen hánytató kemoterápiás alkalmazás, vagy a hánytató hatású műtét (például nőgyógyászati, fejnyak sebészeti, gasztrointesztinális) során terápiás előnyivel bír. Az ondansetront, ami egy szelektív 5-HT3 receptor blokkoló, kiterjedten alkalmazzák erősen hánytató kemoterápiák (ciszplatin, karboplatin) és hánytató hatású műtétek (a hánytató hatás eredhet akár az aneszteziában premedikációként használt gyógyszerektől vagy magától a műtét során felszabaduló biogén anyagoktól) esetében hányáscsillapításra, orális vagy intravénás adagolással. Az intravénás adagolás invazívnak tekinthető és orvosi felügyeletet követel. Viszont az orális adagolás, amely többnyire vízzel történő

gyógyszerbevételt jelent, önmagában is fokozhatja a hányás lehetőségét - a folyadék bevétele miatt - a hánytató hatású kemoterápiát kapó betegekben, illetve nem minden javasolt a folyadék bevétele műtétek előtt. Ezért a transzdermális adagolás - a víz bevétele nélkül alkalmazható orális, szájban széteső formulákhoz hasonlóan - kedvező a hányás valószínűségének csökkentésében.

Terbinafin, flukonazol és metronidazol hatóanyagok transzdermális rendszerben történő alkalmazása esetében az antimikotikus, illetve metronidazol esetében az anaerob kórokozókkal és trichomonas-szal szembeni baktericid hatás lokálisan és - jó bőrön keresztsüli felszívódás esetén - szisztemásan is kialakulhat. Terbinafin esetében az orvosi gyakorlatban már elterjedt krém, oldat és gél alkalmazása, de csak lokális hatás kialakítására. Ezen formák alkohol tartalma miatt a lokális mellékhatások gyakoriak. Gél formájú transzdermális forma, amely szisztemás hatás kialakítására is alkalmas, előnyösen alkalmazható a súlyosabb bőrinfekciók kezelésében. Jó bőrön keresztsüli felszívódás esetén kombinált lokális és szisztemás hatás is elérhető mindenhol hatóanyaggal. Flukonazol esetében továbbá a transzdermális adagolás elkerülhetővé teszi, hogy az orális adagolás után a first pass metabolizmus során létrejövő cytochrom-P enzimek gátlásán keresztsüli gyógyszer kölcsönhatások kialakuljanak. Metronidazol esetében az orális adagolás után jelentkező gasztrointesztinális mellékhatások (hányinger, hányás, fémes szájíz) is csökkenthetők a transzdermális adagolással.

A fentanyl, amelyik egy opioid típusú fájdalomcsillapító, szintén alkalmazzák szisztemásan, intravénás vagy intramuszkuláris adagolással, továbbá tapasz formájú transzdermális adásmódban egyaránt. A szisztemás adagolás egy invazív beavatkozás,

ezáltal orvosi felügyeletet igényel. Hatástartama rövid, így elsősorban pre- és posztoperatív fájdalomcsillapításra használják. A tapasz formájú alkalmazás (Durogesic TTS tapasz) viszont elnyújtott, 72 órás hatástartammal bír, így nem alkalmas akut fájdalomcsillapításra. A transzdermális gél alkalmas fájdalom szindrómák és egyéb akut fájdalmak csillapítására, ugyanakkor elkerülhetővé teszi a beteg megszúrását.

Androgén hatású, anabolikus és progesztogén hatású hormonális hatóanyagoknál (ilyen anyagok például a nandrolon dekanoát, nesztonon és noretiszteron) gyakori, hogy a relatív kis mennyiségeket transzdermális tapasz útján viszik be, ezáltal kiküszöbölve a rossz orális biohasznosulás és a first pass metabolizmus aktív hatóanyag szintet csökkentő hatását. A tapasz formájú transzdermális alkalmazás azonban a tapadást elősegítő anyagok miatt többször jár helyi irritációval, így a tapasz helyét változtatni kell. A találámanány tárgyát képező hormonpótló és anabolikus terápiához alkalmazott transzdermális gél gyógyszerkészítmény ezeket a lokális irritációkat elkerülhetővé teszi.

Központi idegrendszerű, helyi érzéstelenítő típusú, Na-csatornákra ható izomrelaxánsok esetében (eperison, tolperison) is előnyös a gél alapú transzdermális rendszer alkalmazása, javítva a biológiai hasznosulás mértékét és ugyanakkor csökkentve a first pass metabolizmust. Mindkét hatóanyag biológiai hasznosulása alacsony, orális adagolás után intenzíven metabolizálódnak. Eperison esetében korábban már kifejlesztésre került egy transzdermális adagolású tapasz is.

Az agyi metabolizmust és mikrocirkulációt javító vinpocetin esetében is előnyös a transzdermális gyógyszerbevitel a közismerten alacsony orális biológiai

hasznosulás (6-8%) növelésére. Transzdermális úton történő gyógyszerbevitel esetén a szájon kereszti alkalmazáshoz képest növelhető a szisztemás keringésbe bevitt aktív hatóanyag mennyisége, mivel a bélrendszer és a máj elkerülésével csökkenthető az aktív hatóanyag metabolizációja.

Ketamin esetében az NMDA antagonista hatáshoz köthető fájdalomcsillapító hatás eléréséhez ambuláns vagy otthoni alkalmazásban lehet megfelelő a transzdermális gyógyszerbevitel, szemben a jelenleg elfogadott intravénás alkalmazással, ami orvosi felügyeletet és többnyire kórházi környezetet igényel. A transzdermális adagolás itt is kiküszöbölheti a rossz orális biológiai hasznosulást.

Vincristin és vinblastin esetében is publikációk vannak arról, hogy ezek az - egyébként szisztemásan alkalmazandó - citosztatikumok az injekciós forma használatával, lokális kezelésként iontoforézissel kombinált alkalmazásban hatékony fájdalomcsillapító hatásúak különféle fájdalom szindrómákban az idegyégződések roncsolása útján (Csillik, B. és munkatársai; Neurosci. Letters, Vol. 31, p. 87-90, 1982 és Knyihar-Csillik, E. és munkatársai; Acta Neurol. Scandinav.; Vol. 66, p.401-412, 1982). A két hatóanyag transzdermális gyógyszer rendszer formában adagolva is alkalmas ezen kórképek kezelésére, elkerülhetővé téve az iontoforézis alkalmazását, illetve a szisztemás adagolás okozta mellékhatásokat.

A találmány szerinti folyadékkristályos szerkezetű gél gyógyszerkészítmények transzdermális alkalmazása előnyösen az alábbiakban részletezett terápiás eljárásokban javasolt:

Eljárás erősen hánytató kemoterápiák és műtétek alkalmazása során hányáscsillapításra szolgáló transzdermális terápiára, melyben a kezelendő felületet

ondansetronból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális antimikotikus terápiára, melyben a kezelendő felületet terbinafinból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális antimikotikus terápiára, melyben a kezelendő felületet flukonazolból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális antimikotikus, valamint anaerob kórokozókkal és trichomonas-szal szembéni antibakteriális terápiára, melyben a kezelendő felületet metronidazolból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás fájdalom szindrómák és egyéb akut fájdalmak csillapítására szolgáló transzdermális terápiára, melyben a kezelendő felületet fentanylból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális hormonpótló és anabolikus terápiára, melyben a kezelendő felületet nandrolon dekanoátból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-

mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális hormonpótló és anabolikus terápiára, melyben a kezelendő felületet nesztoronból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális hormonpótló és anabolikus terápiára, melyben a kezelendő felületet noretiszteronból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális izomrelaxációs terápiára, melyben a kezelendő felületet eperisonból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális izomrelaxációs terápiára, melyben a kezelendő felületet tolperisonból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás agyi metabolizmust és mikrocirkulációt javító transzdermális terápiára, melyben a kezelendő felületet vinpocetinból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális fájdalomcsillapító terápiára, melyben a kezelendő felületet ketaminból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális terápiára különféle fájdalom szindrómákban történő alkalmazásra az idegvégződések roncsolása útján, melyben a kezelendő felületet vincristinból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Eljárás transzdermális terápiára különféle fájdalom szindrómákban történő alkalmazásra az idegvégződések roncsolása útján, melyben a kezelendő felületet vinblastinból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

Összefoglalva tehát, az általunk kifejlesztett gyógyszerkészítmény olyan transzdermális gél, mely a következő, a technika állásában szereplőknél előnyösebb tulajdonságokkal rendelkezik:

- vízben nem, vagy rosszul oldódó hatóanyagok transzdermális bevitelére is alkalmas;
- kisebb alkoholtartalmú gél, ezáltal nem okoz bőrirritációt;
- molekuláris diszperziós rendszer (valódi oldat) létrehozásával a hatóanyag homogénen eloszlatható a gél szerkezetben;
- jól adagolható,

- termodynamikailag stabil gél;
- átlátszó, esztétikus, tetszetős külső megjelenésű. Az esztétikum mellett a transzparens jelleg azzal az előnnyel is jár, hogy bármilyen változás (bomlás) makroszkóposan láthatóvá válik;
- a gél folyadékkristályos szerkezetű;
- alaktartó;
- az adott nagyságú bőrfelületen való eloszlathatóság sokkal könnyebb és pontosabb;
- a bőrbe könnyen és gyorsan beszívódik a készítmény;
- gyors gyógyszerleadást eredményez.

A találmány további részleteit az alábbi példákon keresztül mutatjuk be. A felsorolt példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

Az 1-6. példa az általunk kidolgozott hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárását mutatja be.

A 7-32. példa a találmány szerinti hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény összetételekre mutat be néhány reprezentatív példát.

A 33-60. példa az általunk kidolgozott további hatóanyagokat tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmények előállítási eljárását mutatja be.

A 61-88. példa a találmány szerinti további hatóanyagokat tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény összetételekre mutat be néhány reprezentatív példát.

*1. példa*

*Ösztradiolt és gesztodént tartalmazó, hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Gyógyszergyártásra megfelelő kémiai és mikrobiológiai tisztaságú edénybe szobahőmérsékleten bemérünk 33,3 g Tagat TO V-t, 16,7 g propilénglikolt és 1,0 g benzilalkoholt, majd az elegyet előnyösen 5 percig, percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk, oly módon, hogy a rendszer lehetőség szerint lémmentes maradjon. A lémmentességet nemcsak a keverési fordulatszám alacsony értéken tartásával érjük el, hanem előnyösen vákuumot is alkalmazunk. A komponensek elegyítési sorrendje felcserélhető.

Az előírt és 100% légszáraz hatóanyag-tartalomra korrigált hatóanyagokat, 0,10 g ösztradiolt és 0,05 g gesztodént 5,0 g etilalkoholban állandó kevertetés mellett – mely percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel történik – feloldjuk. Oldási idő körülbelül 30 perc.

A hatóanyag-oldatot a Tagat TO V, propilénglikol és benzilalkohol keverék elegyéhez öntjük, majd legalább 30 percig percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk.

A hatóanyag-oldat, a Tagat TO V, a propilénglikol és a benzilalkohol keverék elegyéhez szobahőmérsékleten bemérünk 19,0 g izopropil-mirisztátot, majd legalább

30 percig percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk.

Ezzel párhuzamosan nátrium-hialuronátból 1 %-os vizes oldatot készítünk, előnyösen percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverő alkalmazásával. Az így kapott oldat egy igen viszkózus, sűrű folyadék. Teljes duzzadás után - mely legalább 1 óra, de attól függően, hogy milyen hatásfokú keverőt alkalmazunk, elhúzódhat 4 órán át is – a nátrium-hialuronát 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot a fenti keverékhez elegyítjük és tisztított vízzel 100 g-ra egészítjük ki. Az így készült rendszert előnyösen percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverő alkalmazásával homogenizáljuk, miközben a gélszerkezet kialakul. A homogenizálási idő legalább 30 perc. Az így kapott transzparens gélt megfelelő tároló tartályokba töltjük, mely a felhasználásra alkalmassá teszi.

Az így előállított gélrendszer viszkozitását rotációs viszkoziméterrel ellenőrizzük, a folyadékkristály azonosítására pedig polarizációs fénymikroszkópos vizsgálatot alkalmazunk.

## 2. példa

*Ösztradiolt és gesztodént tartalmazó hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

### *3. példa*

*Ösztradiolt és etonogesztrelt tartalmazó hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a gesztodén helyett 0,05 g etonogesztrelt használunk.

### *4. példa*

*Ösztradiolt és etonogesztrelt tartalmazó hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 3. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

### *5. példa*

*Ösztradiolt és levonorgesztrelt tartalmazó hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a gesztodén helyett 0,05 g levonorgesztrelt használunk.

#### *6. példa*

*Ösztradiolt és levonorgesztrelt tartalmazó hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 5. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

Reprezentatív példák a találmány szerinti hormonpótló kezelésre szolgáló, folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény összetételekre:

#### *7. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Gesztodén	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*8. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Gesztodén	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*9. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Gesztodén	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*10. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Gesztodén	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*11. példa*

Ösztradiol	0,01 g
Gesztodén	0,01 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*12. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Gesztodén	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztítottvízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*13. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Gesztodén	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztítottvízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

**14. példa**

Ösztradiol	0,10 g
Gesztodén	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

**15. példa**

Ösztradiol	0,70 g
Gesztodén	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*16. példa*

Ösztradiol	0,01 g
Gesztodén	0,01 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*17. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Etonogesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*18. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Etonogesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*19. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Etonogesztrel	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*20. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Etonogesztrel	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*21. példa*

Ösztradiol	0,01 g
Etonogesztrel	0,01 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*22. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Etonogesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*23. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Etonogesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*24. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Etonogesztrel	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*25. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Etonogesztrel	0,50 g
Tagat TOV	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*26. példa*

Ösztradiol	0,01 g
Etonogesztrel	0,01 g
Tagat TOV	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztítottvízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*27. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Levonorgesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztítottvízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

**28. példa**

Ösztradiol	0,70 g
Levonorgesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

**29. példa**

Ösztradiol	0,01 g
Levonorgesztrel	0,01 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*30. példa*

Ösztradiol	0,10 g
Levonorgesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*31. példa*

Ösztradiol	0,70 g
Levonorgesztrel	0,05 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*32. példa*

Ösztradiol	0,01 g
Levonorgestrel	0,01 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*33. példa*

*Ondansetront tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Gyógyszergyártásra megfelelő kémiai és mikrobiológiai tisztaságú edénybe szobahőmérsékleten (20-25° C) bemérünk 33,3 g Tagat TO V-t, 16,7 g propilénglikolt és 1,0 g benzilalkoholt, majd az elegyet előnyösen 5 percig, percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk, oly módon, hogy a rendszer lehetőség szerint lémmentes maradjon. A lémmentességet nemcsak a keverési fordulatszám alacsony értéken tartásával érjük el, hanem előnyösen vákuumot is alkalmazunk. A komponensek elegyítési sorrendje felcserélhető.

Az előírt és 100% légszáraz hatóanyag-tartalomra korrigált hatóanyagot, 1,2 g ondansetront 25,0 g víz és etilalkohol 4:1 arányú elegyében állandó kevertetés mellett

– mely percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel történik – feloldjuk. Oldási idő körülbelül 30 perc.

A hatóanyag-oldatot a Tagat TO V, propilénglikol és benzilalkohol keverék elegyéhez öntjük, majd legalább 30 percig percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk.

A hatóanyag-oldat, a Tagat TO V, a propilénglikol és a benzilalkohol keverék elegyéhez szobahőmérsékleten (20-25°C) bemérünk 19,0 g izopropil-mirisztátot, majd legalább 30 percig percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverővel homogenizáljuk.

Ezzel párhuzamosan nátrium-hialuronátból 1 %-os vizes oldatot készítünk, előnyösen percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverő alkalmazásával. Az így kapott oldat egy igen viszkózus, sűrű folyadék. Teljes duzzadás után – mely legalább 1 óra, de attól függően, hogy milyen hatásfokú keverőt alkalmazunk, elhúzódhat 4 órán át is – a nátrium-hialuronát 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot a fenti keverékhez elegyítjük és tisztított vízzel 100 g-ra egészítjük ki. Az így készült rendszert előnyösen percenként 1500 fordulatnál kisebb fordulatszámú keverő alkalmazásával homogenizáljuk, miközben a gélszerkezet kialakul. A homogenizálási idő legalább 30 perc. Az így kapott transzparens gélt megfelelő tároló tartályokba töltjük, mely a felhasználásra alkalmassá teszi.

Az így előállított gélrendszer viszkozitását rotációs viszkoziméterrel ellenőrizzük, a folyadékkristály azonosítására pedig polarizációs fénymikroszkópos vizsgálatot alkalmazunk.

*34. példa*

*Ondansetront tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*35. példa*

*Terbinafint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 2,0 g terbinafint használunk.

*36. példa*

*Terbinafint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 35. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

**37. példa**

*Flukonazolt tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 2,5 g flukonazolt használunk.

**38. példa**

*Flukonazolt tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 37. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

**39. példa**

*Metronidazolt tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 0,9 g metronidazolt használunk.

*40. példa*

*Metronidazolt tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 39. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*41. példa*

*Fentanylt tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 1,0 g fentanyl t használunk.

*42. példa*

*Fentanylt tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 41. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*43. példa*

*Nandrolon dekanoátot tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 4,5 g nandrolon dekanoátot használunk.

*44. példa*

*Nandrolon dekanoátot tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 43. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*45. példa*

*Nesztoront tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 2,0 g nesztoront használunk.

*46. példa*

*Nesztoront tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 45. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*47. példa*

*Noretiszteront tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 0,5 g noretiszteront használunk.

*48. példa*

*Noretiszteront tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 47. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*49. példa*

*Eperisont tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 0,8 g eperisont használunk.

*50. példa*

*Eperisont tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 49. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*51. példa*

*Tolperisont tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 2,0 g tolperisont használunk.

*52. példa*

*Tolperisont tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 51. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*53. példa*

*Vinpocetint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 0,6 g vinpocetint használunk.

*54. példa*

*Vinpocetint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 53. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*55. példa*

*Ketamint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 1,0 g ketamint használunk.

*56. példa*

*Ketamint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 55. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*57. példa*

*Vincristint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 1,0 g vincristint használunk.

*58. példa*

*Vincristint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 57. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

*59. példa*

*Vinblastint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

A 33. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ondansetron helyett 0,1 g vinblastint használunk.

*60. példa*

*Vinblastint tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény előállítási eljárása*

Az 59. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a nátrium-hialuronát helyett hialuronsav cink komplex 1 %-os vizes oldatából 10,0 g-ot használunk.

Reprezentatív példák a találmány szerinti további hatóanyag komponenseket tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű transzdermális gél gyógyszerkészítmény összetételekre:

*61. példa*

Ondansetron	1,20 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*62. példa*

Ondansetron	1,20 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*63. példa*

Terbinafin	2,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*64. példa*

Terbinafin	2,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*65. példa*

Flukonazol	2,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*66. példa*

Flukonazol	2,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*67. példa*

Metronidazol	0,90 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*68. példa*

Metronidazol	0,90 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*69. példa*

Fentanyl	1,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*70. példa*

Fentanyl	1,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*71. példa*

Nandrolon dekanoát	4,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*72. példa*

Nandrolon dekanoát	4,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

**73. példa**

Nesztoron	2,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

**74. példa**

Nesztoron	2,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*75. példa*

Noretiszteron	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*76. példa*

Noretiszteron	0,50 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*77. példa*

Eperison	0,80 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*78. példa*

Eperison	0,80 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*79. példa*

Tolperison	2,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*80. példa*

Tolperison	2,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*81. példa*

Vinpocetin	0,60 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*82. példa*

Vinpocetin	0,60 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g
Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra	

*83. példa*

Ketamin	1,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*84. példa*

Ketamin	1,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*85. példa*

Vincristin	1,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*86. példa*

Vincristin	1,00 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*87. példa*

Vinblastin	0,10 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Nátrium-hialuronát	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

*88. példa*

Vinblastin	0,10 g
Tagat TO V	33,30 g
Propilénglikol	16,70 g
Izopropil-mirisztát	19,00 g
Etilalkohol	5,00 g
Benzilalkohol	1,00 g
Hialuronsav cink komplex	0,10 g

Tisztított vízzel kiegészítve 100,0 g-ra

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy* a gél Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy* az alkalmazott Tagat TO V mennyisége a teljes gél 26,7 - 40 súly %-a, célszerűen 30 - 35 súly %-a, előnyösen 33,3 súly %.

3. Az 1-2. igénypont szerinti transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy* az alkalmazott propilénglikol mennyisége a teljes gél 13,3 – 20 súly %-a, célszerűen 15 - 18 súly %-a, előnyösen 16,7 súly %.

4. Az 1-3. igénypont bármelyike szerinti transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy* az alkalmazott Tagat TO V és a propilénglikol aránya 2 : 1.

5. Az 1-4. igénypont bármelyike szerinti transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy* az alkalmazott izopropil-mirisztát mennyisége a teljes gél 5 – 35 súly %-a, célszerűen 17 - 20 súly %-a, előnyösen 19 súly %.

6. Az 1-5. igénypont bármelyike szerinti transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy hialuronsav sóként nátrium-hialuronátot alkalmazunk.*

7. Az 1-5. igénypont bármelyike szerinti transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy hialuronsav komplexként hialuronsav cink komplexét alkalmazunk.*

8. A 6-7. igénypont szerinti transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gél, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott nátrium-hialuronát vagy hialuronsav cink komplex mennyisége a teljes gél 0,01 - 2 súly %-a, célszerűen 0,05 – 0,15 súly %-a, előnyösen 0,1 súly %.*

9. Transzdermális gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy a gyógyszerkészítmény egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.*

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az ösztrogén komponens ösztradiol.*

11. A 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott ösztradiol mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,7 súly %-a.*

12. Az 9-11. igénypont bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy a progesztogén komponens gesztodén.*

13. A 12. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott gesztodén mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,5 súly %-a..*

14. A 9-11. igénypont bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy a progesztogén komponens etonogesztrel.*

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott etonogesztrel mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,7 súly %-a.*

16. A 9-11. igénypont bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy a progesztogén komponens levonorgesztrel.*

17. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott levonorgesztrel mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,05 súly %-a.*

18. Eljárás transzdermális hormonpótló kezelésre, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a hormonpótló kezelés*

a/ menopauzális ösztrogéniány közepesen súlyos, vagy súlyos vazomotor tünetei, a hőhullám, éjszakai izzadás, szívdobogás érzés kezelése;

b/ menopauzális ösztrogéniány urogenitális sorvadás tünetei, a hüvelyiszárazság, kiújuló hüvelygyulladás, kiújuló húgyhólyaggyulladás, fájdalmas közösülés, incontinentia kezelése;

c/ menopauzális ösztrogéniány pszichés és fizikai teljesítmény-csökkenés tünetei, a fáradékonyaság, szorongás, pánik, irritabilitás, letargia, depresszió,

hangulatingadozás, alvászavar, memóriazavar, koncentrációzavar és libidócsökkenés kezelése;

d/ elsődleges ovárium elégtelenség vagy kasztráció okozta ösztrogéniány kezelése;

e/ hormonális zavar okozta abnormális vérzészavar kezelése, amennyiben nincs organikus eltérés és az endometrium hipopláziás;

f/ menopauza utáni oszteoporózis megelőzése;

g/ menopauza után lévő nőkben kialakuló méhmióma méretének csökkentése, valamint a vérzészavar megszüntetése;

h/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése labilis hypertóniában;

i/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése triglyceridémiában szenvedő nőkben;

j/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése thromboembóliás anamnézisű nőkben;

k/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése hiperandrogenémia tüneteit (androgén típusú alopecia, hirsutizmus) mutató nőkben;

l/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése sebészi menopauzában a korai operáció utáni szakban;

m/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése menopauza utáni, 2-es típusú diabéteszben;

n/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése azoknál a nőknél, akiknél a perorális gyógyszeradagolás a mellékhatások miatt nem alkalmazható;

o/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése azoknál a nőknél, akiknél a transzdermális tapasz a mellékhatások miatt nem alkalmazható;

p/ menopauzális ösztrogéniány tüneteinek csökkentése azoknál a nőknél, akiknél a transzdermális alkohol alapú gél a mellékhatások miatt nem alkalmazható.

20. Transzdermális gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* a gyógyszerkészítmény egy vagy több aktív hatóanyag komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

21. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* az aktív hatóanyag komponens ondansetron.

22. A 20-21. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* az alkalmazott ondansetron mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,2 súly %-a.

23. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* az aktív hatóanyag komponens terbinafin.

24. A 20., valamint a 23. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* az alkalmazott terbinafin mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,0 súly %-a.

25. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* az aktív hatóanyag komponens flukonazol.

26. A 20., valamint a 25. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* az alkalmazott flukonazol mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,5 súly %-a.

27. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens metronidazol.*

28. A 20., valamint a 27. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott metronidazol mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,9 súly %-a.*

29. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens fentanyl.*

30. A 20., valamint a 29. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott fentanyl mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,0 súly %-a.*

31. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens nandrolon dekanoát.*

32. A 20., valamint a 31. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott nandrolon dekanoát mennyisége a teljes gél 0,001 – 4,5 súly %-a.*

33. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens nesztoron.*

34. A 20., valamint a 33. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott nesztoron mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,0 súly %-a.*

35. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens noretiszteron.*

36. A 20., valamint a 35. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott noretiszteron mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,5 súly %-a.*

37. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens eperison.*

38. A 20., valamint a 37. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott eperison mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,8 súly %-a.*

39. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens tolperison.*

40. A 20., valamint a 39. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott tolperison mennyisége a teljes gél 0,001 – 2,0 súly %-a.*

41. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens vinpocetin.*

42. A 20., valamint a 41. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott vinpocetin mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,6 súly %-a.*

43. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens ketamin.*

44. A 20., valamint a 43. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott ketamin mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,0 súly %-a.*

45. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens vincristin.*

46. A 20., valamint a 45. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott vincristin mennyisége a teljes gél 0,001 – 1,0 súly %-a.*

47. A 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag komponens vinblastin.*

48. A 20., valamint a 47. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy az alkalmazott vinblastin mennyisége a teljes gél 0,001 – 0,1 súly %-a.*

49. Eljárás erősen hánnyatató kemoterápiák és műtétek alkalmazása során hánýáscsillapításra szolgáló transzdermális terápiára, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet ondansetronból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

50. Eljárás transzdermális antimikotikus terápiára, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet terbinafinból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

51. Eljárás transzdermális antimikotikus terápiára, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet flukonazolból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

52. Eljárás transzdermális antimikotikus, valamint anaerob kórokozókkal és trichomonas-szal szembeni antibakteriális terápiára, *azzal jellemezve, hogy a*

kezelendő felületet metronidazolból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

53. Eljárás fájdalom szindrómák és egyéb akut fájdalmak csillapítására szolgáló transzdermális terápiára, *azzal jellemezve, hogy* a kezelendő felületet fentanylból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

54. Eljárás transzdermális hormonpótló és anabolikus terápiára, *azzal jellemezve, hogy* a kezelendő felületet nandrolon dekanoátból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

55. Eljárás transzdermális hormonpótló és anabolikus terápiára, *azzal jellemezve, hogy* a kezelendő felületet nesztoronból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

56. Eljárás transzdermális hormonpótló és anabolikus terápiára, *azzal jellemezve, hogy* a kezelendő felületet noretiszteronból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

57. Eljárás transzdermális izomrelaxációs terápiára, *azzal jellemezve, hogy* a kezelendő felületet eperisonból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-

mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

58. Eljárás transzdermális izomrelaxációs terápiára, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet tolperisonból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

59. Eljárás agyi metabolizmust és mikrocirkulációt javító transzdermális terápiára, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet vinpocetinből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

60. Eljárás transzdermális fájdalomcsillapító terápiára, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet ketaminból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

61. Eljárás transzdermális terápiára különféle fájdalom szindrómákban történő alkalmazásra az idegvégződések roncsolása útján, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet vincristinból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.*

62. Eljárás transzdermális terápiára különféle fájdalom szindrómákban történő alkalmazásra az idegvégződések roncsolása útján, *azzal jellemezve, hogy a kezelendő felületet vinblastinból és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-*

mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménytel kezeljük.

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

  
Dr. Polgár István

osztályvezető



## TRANSZDERMÁLIS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

## KIVONAT

A találmány Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó, transzdermális gyógyszerkészítmények és gyógyhatású kozmetikai készítmények előállítására alkalmazható folyadékkristályos gélre vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi továbbá transzdermális gyógyszerkészítmény, amely egy ösztrogén és egy progesztogén komponensből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

A találmány tárgyát képezi továbbá hormonpótló kezelésre szolgáló transzdermális terápiás eljárás, mely során a kezelendő felületet egy ösztrogén és egy progesztogén komponenstből és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítménnyel kezeljük.

A találmány további tárgya transzdermális gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon, neszton, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből áll.

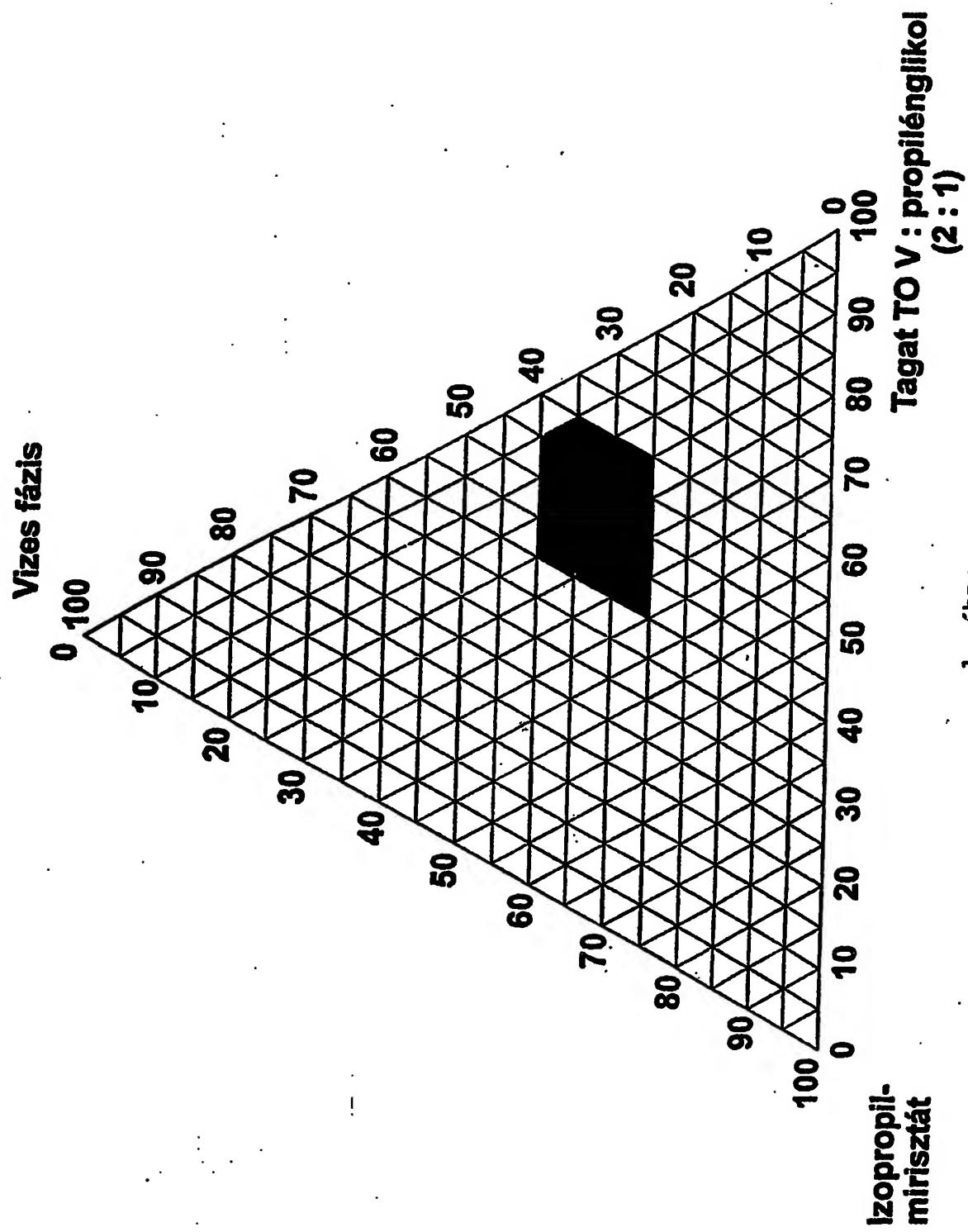
A találmány tárgyát képezik továbbá transzdermális terápiás eljárások, melyekben a kezelendő felületet egy vagy több aktív hatóanyag komponensből (többek

között ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanyl, nandrolon, nesztoron, noretiszteron, eperison, tolperison, vinpocetin, ketamin, vincristin, vinblastin) és Tagat TO V-t, propilénglikolt, izopropil-mirisztátot és egy hialuronsav sót vagy komplexet tartalmazó folyadékkristályos szerkezetű gélből álló készítményel kezeljük.

DE

F

103. 3315

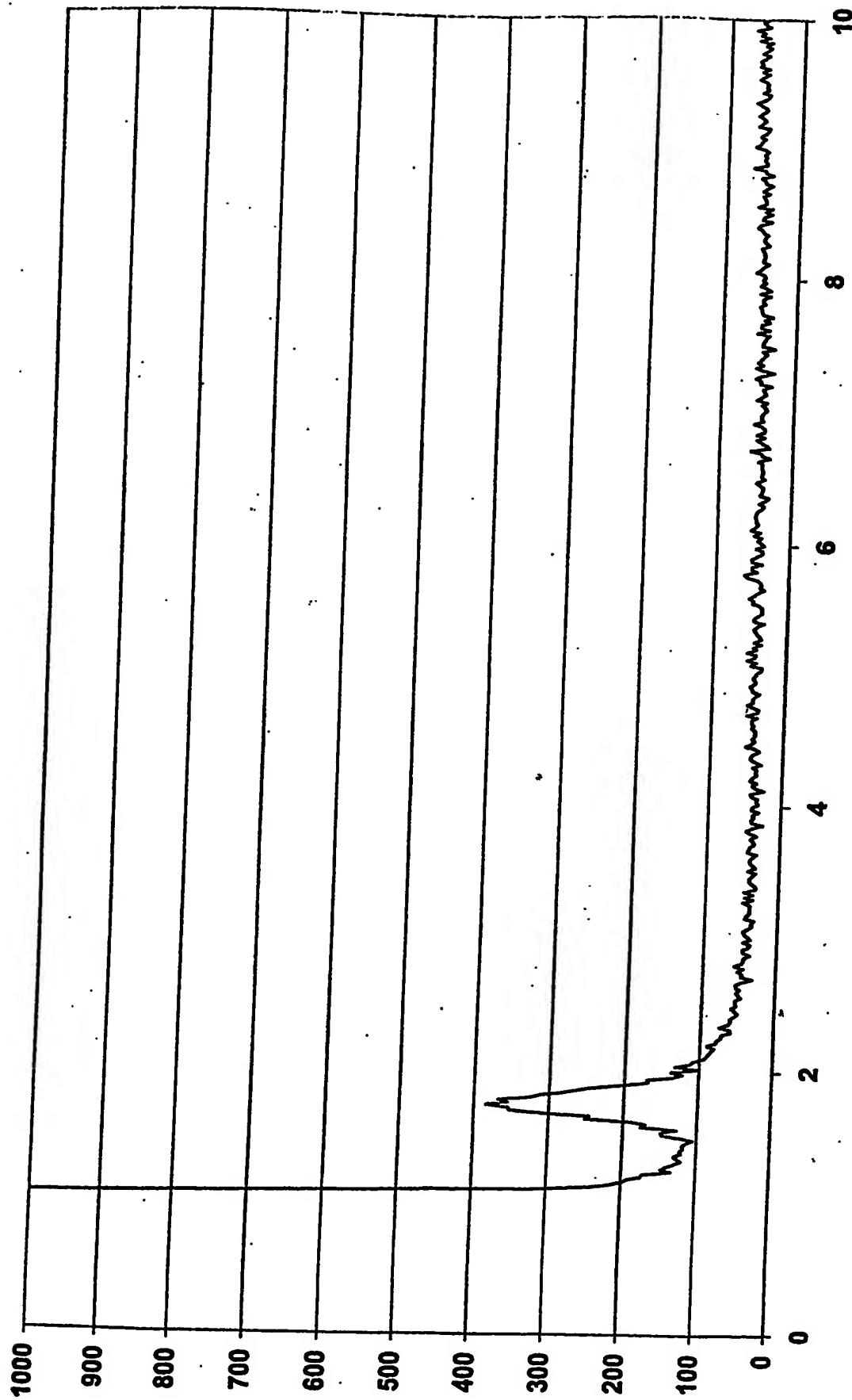


1. ábra

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

*M. G. Richter*

103 5010

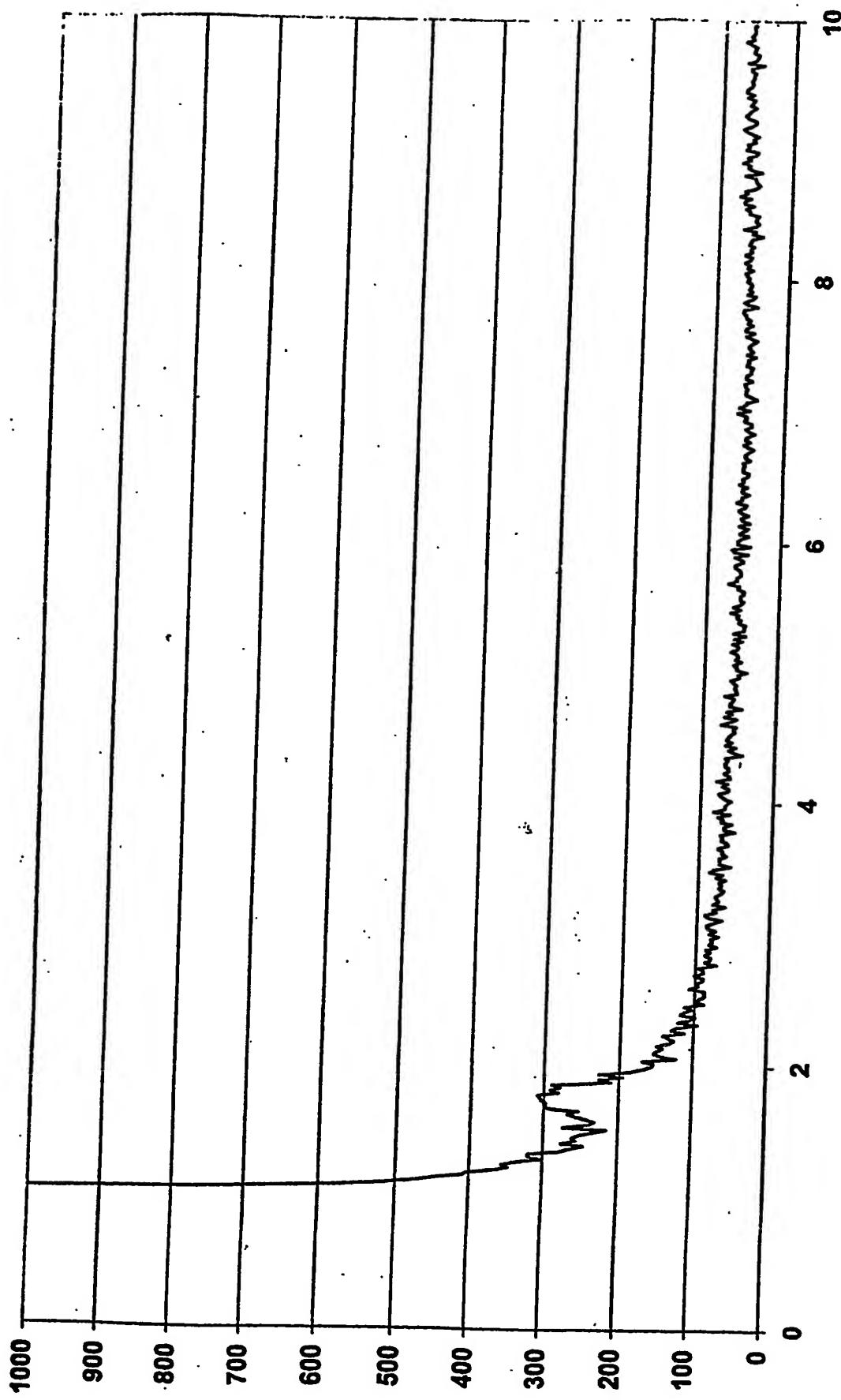


2. ábra

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

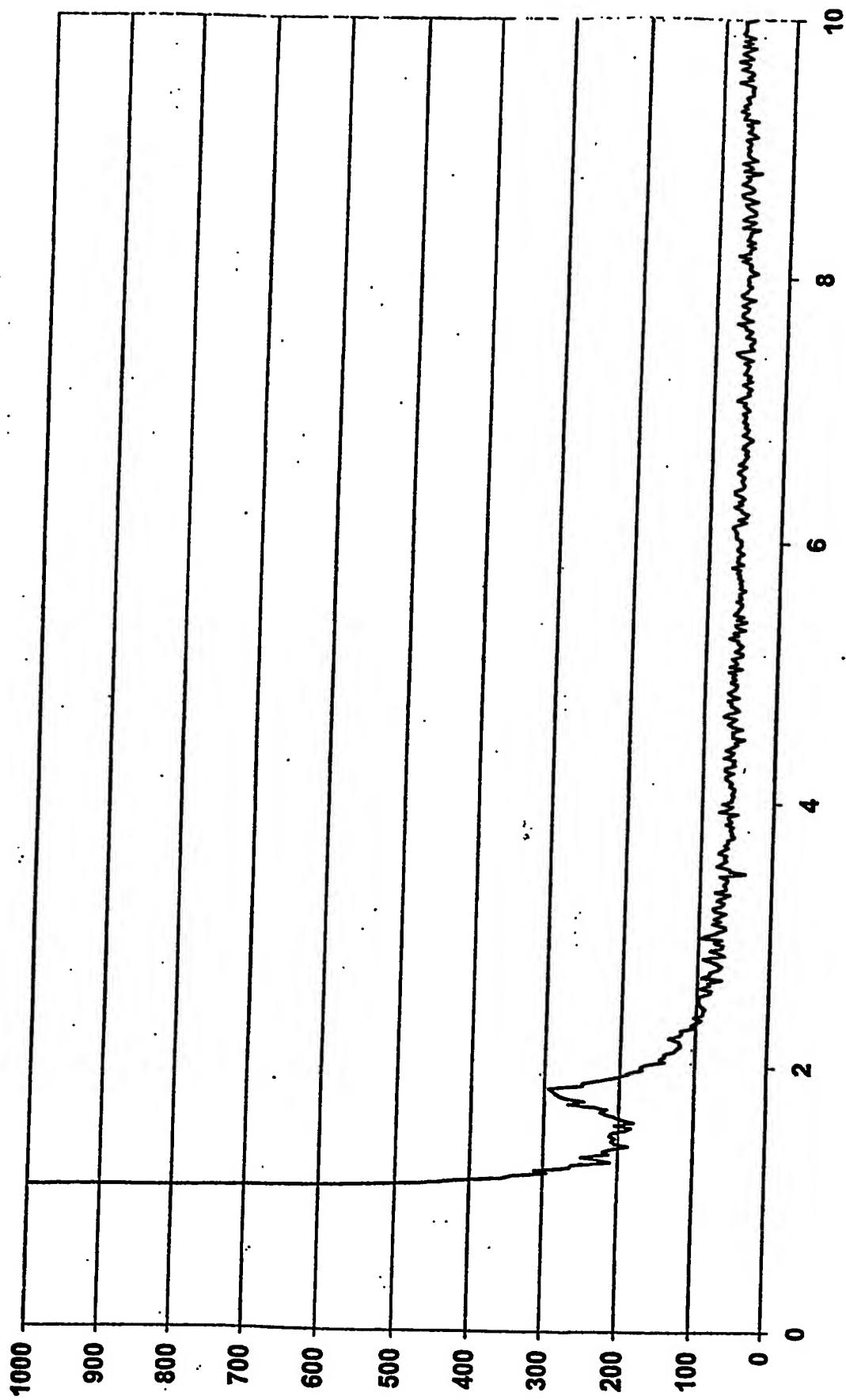
*11/12*

3. ábra



RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

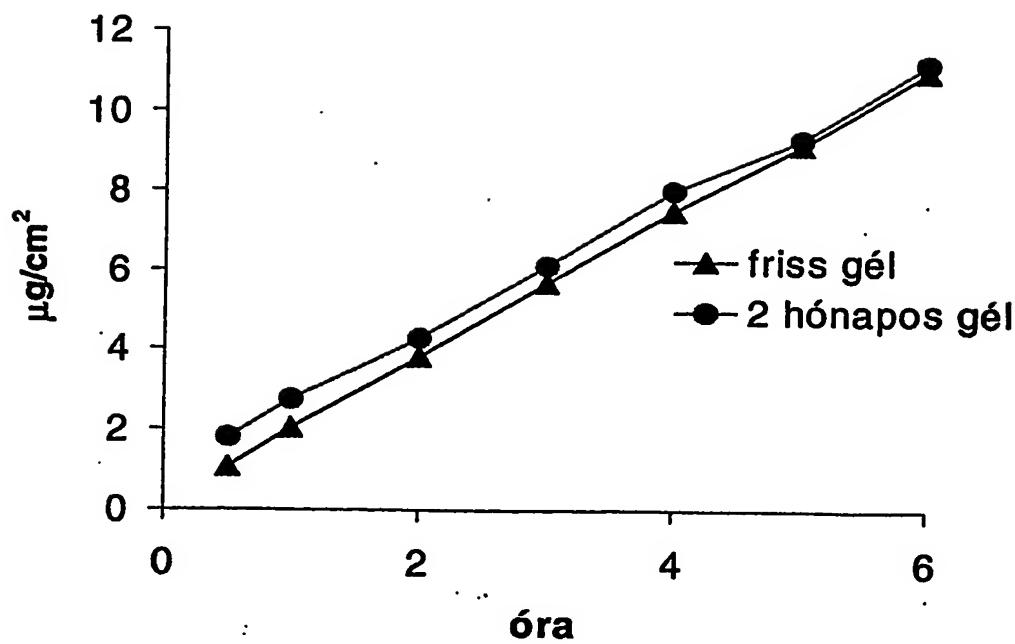
*17/6/2012*



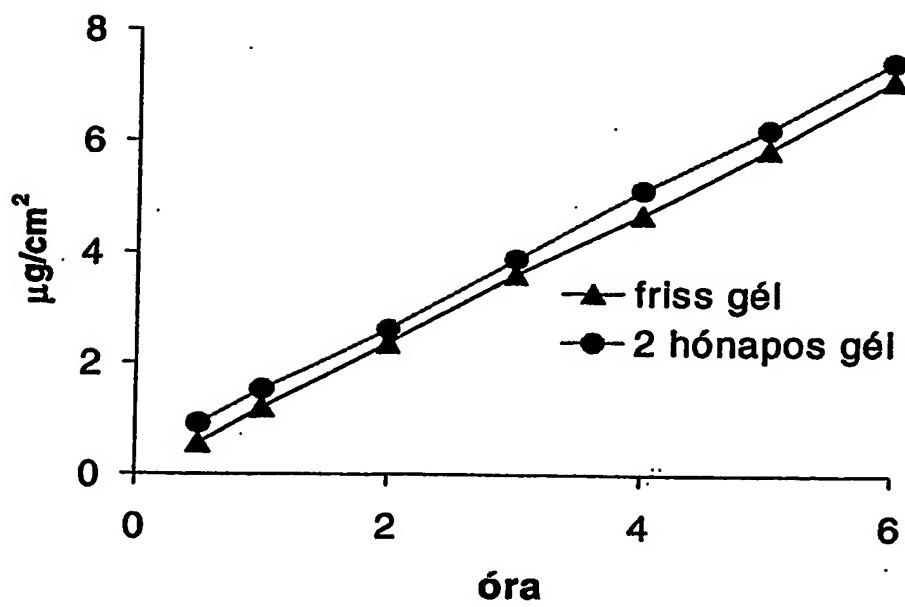
4. ábra

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

18.000



5. ábra



6. ábra